

BEIHEFTE ZUM
ARCHIV FÜR KINDERHEILKUNDE

HERAUSGEBER: PROF. DR. ERICH ROMINGER, FREIBURG I. BR.

33. HEFT

**Über den Aminosäurehaushalt
bei Säuglings-Dystrophie**

von

PRIV. DOZ. DR. RUDOLF THURAU

Univ.-Kinderklinik Erlangen

Mit 43 Tabellen



1.9.5.6

FERDINAND ENKE VERLAG STUTTGART

BEIHEFTE ZUM
ARCHIV FÜR KINDERHEILKUNDE

Herausgeber: Prof. Dr. Erich Rominger, Freiburg

1. Heft: **Über die Tuberkulose-Schutzimpfung mit B. C. G. (nach Calmette)**
Von Dr. K. Rupilius. 56 Seiten. 10 Tabellen. 1931. DM 3.60
2. Heft: **Beiträge zur Pyurie (Urologie) des Kindes**
Von Dr. W. Block und Prof. Dr. E. Joseph. 55 Seiten. 18 Abbildungen, 11 Kurven und 6 Tabellen. 1931. DM 5.—
3. Heft: **Bauchschmerzen im Kindesalter**
Von Doz. Dr. Josef Siegl. Vergriffen
4. Heft: **Fremdkörper der Luftwege bei Kindern**
Von Prof. Dr. R. Priesel. 62 Seiten. 30 Abbildungen. 1933. DM 4.80
5. Heft: **Die banale Grippe des Kindes**
Ihre Nachkrankheiten, ihre Prophylaxe und Behandlung
Von Prof. Dr. Erich Müller. 39 Seiten. 1934. DM 2.—
6. Heft: **Der Rheumatismus im Kindesalter**
Von Doz. Dr. Egon Helmreich. 64 Seiten. 1935. Geh. DM 3.60
7. Heft: **Die Bluttransfusion im Kindesalter**
Von Prof. Dr. Hans Knauer. 33 Seiten. 1936. Geh. DM 2.—
8. Heft: **Chirurgische Fragen der Kinderheilkunde in der Praxis**
Von Prof. Dr. Erwin Gohrbandt. 2. erweit. Auflage. 74 Seiten. 1942. DM 3.60
9. Heft: Nicht lieferbar
10. Heft: **Zahnärztliche Fragen der Kinderheilkunde in der Praxis**
Von Doz. Dr. B. Orban und Doz. Dr. A. M. Schwarz. 47 Seiten. 33 Abb. 1936. Geh. DM. 3.—
11. Heft: **Krämpfe im Kindesalter**
Von Prof. Dr. Hans Bischoff. Vergriffen
12. Heft: **Erbrechen im Kindesalter**
Von Doz. Dr. Josef Siegl. 90 Seiten. 1937. Geh. DM 4.80
13. Heft: **Die Bedeutung des Kuhmilchfettes für die Säuglingsernährung**
Von Dr. med. Ernst Müller. 85 Seiten. 10 Abb. und 22 Tab. 1937. DM 5.—
14. Heft: **Die Bedeutung der Erbanlagen für die Kinderheilkunde**
Von Prof. Dr. med. Kurt Hofmeier. 217 Seiten. 26 Sippentafeln u. 15 Tabellen. 1938. Geh. DM 11.60, in Leinen geb. DM 13.20
15. Heft: **Fettsucht im Kindesalter**
Von Prof. Dr. Richard Priesel und Dr. Leopold Frey
44 Seiten. 24 Abbildungen. 1938. Geh. DM 3.—

Fortsetzung Umschlag Seite 3

FERDINAND ENKE VERLAG STUTTGART

Über den Aminosäurehaushalt bei Säuglings-Dystrophie

BEIHEFTE ZUM
ARCHIV FÜR KINDERHEILKUNDE

HERAUSGEBER: PROF. DR. ERICH ROMINGER, FREIBURG I. BR.

33. HEFT

Über den Aminosäurehaushalt
bei Säuglings-Dystrophie

von

PRIV. DOZ. DR. RUDOLF THURAU

Univ.-Kinderklinik Erlangen

Mit 43 Tabellen



1.9.5.6

FERDINAND ENKE VERLAG STUTTGART

Aus der Universitäts-Kinderklinik Erlangen
Direktor: Prof. Dr. A. Adam

Alle Rechte, auch das der Übersetzung, vorbehalten
© 1956 Ferdinand Enke, Verlag, Stuttgart

Printed in Germany

Fotomechanische Wiedergabe auch von Teilen des Buches
nur mit ausdrücklicher Genehmigung durch den Verlag



A. Oelschläger'sche Buchdruckerei, Calw

Vorwort

Während bei der primären Enteritis ein Kampf zwischen Makro- und Mikroorganismus stattfindet, bei dem von dem Vorhandensein und der Bereitstellung von Reserven bzw. der Zeit zu ihrer Ergänzung durch Zufuhr schnell einsatzfähigen Ersatzes die Dauer und der Ausgang der Erkrankung wesentlich beeinflußt werden, ist bei der Dystrophie der Kampf bis zu mehr oder weniger großer Erschöpfung der Reserven und der Leistungsfähigkeit überstanden worden. Es ist eine teilweise zerstörte Wirtschaft übriggeblieben. Die aufbauende Industrie der Ernährungsfunktionen muß erst wieder leistungsfähige Maschinen aufbauen, um die Produktion steigern zu können. Das Wesen der Dystrophie liegt in der Abnahme aktiver lebender Substanz und der damit zusammenhängenden Nahrungsintoleranz. Diese Substanz wieder aufzubauen, erfordert eine genaue Kenntnis des Bedarfs vor allem an Eiweiß und Brennstoff. Es ist bekannt, daß der Dystrophiker einen erhöhten Eiweiß-, Kohlenhydrat- und Vitaminbedarf hat, bei erniedrigter Fetttoleranz. In ausgedehnten Versuchen hat mein Mitarbeiter Th u r a u sich bemüht, einen Einblick in den Aminosäurehaushalt des Dystrophikers zu gewinnen und insbesondere den Bedarf an essentiellen Aminosäuren zu bestimmen. Er ist dabei zu Ergebnissen gelangt, die es ermöglichten, besondere Aufbaunahrungsgemische herzustellen, und die praktische Erfahrung hat den Wert dieser Untersuchungen bestätigt.

Erlangen, Juli 1956

Prof. A. A d a m

Inhalt

	Seite
Einleitung	
1. Ursachen und Folgen der Säuglingsdystrophie	1
2. Die wichtigsten Methoden zur Prüfung der biologischen Wertigkeit von Proteinen	4
3. Der Aminosäurenstoffwechsel und die Ausscheidung von Aminosäuren . . .	9
Methodik	
1. Die wichtigsten Methoden der Aminosäurenbestimmung	13
2. Methodik der eigenen Untersuchungen	14
Versuchsergebnisse	
1. Aminosäurenausscheidung in Harn und Stuhl bei mit Frauen- und Kuhmilch alternierend ernährten gesunden Säuglingen	18
2. Aminosäurenausscheidung in Harn und Stuhl bei mit Frauen- und Kuhmilch alternierend ernährten dystrophischen Säuglingen	21
3. Aminosäurenausscheidung in Harn und Stuhl bei mit verschiedenen Eiweißen ernährten dystrophischen Säuglingen	29
a) Casein und Lactalbumin	29
b) Proteinhydrolysate	35
c) Rinderserum und Kalbfleisch	37
4. Untersuchung von Stuhlbakterien in Reinkulturen	39
5. Beeinflussung der Aminosäurenausscheidung durch höhere Kohlenhydratzufuhr	43
6. Zusammenfassung der experimentellen Untersuchungsergebnisse	45
Besprechung der Ergebnisse	
1. Der tägliche Aminosäurenbedarf des Säuglings	49
2. Versuch der bilanzmäßigen Auswertung der Untersuchungsergebnisse . . .	54
3. Aufstellung eines Index für die biologische Wertigkeit von Eiweißen für den gesunden und dystrophischen Säugling	74
4. Rechnerische Bestimmung der biologischen Wertigkeit der untersuchten Proteine	78
5. Die Bedeutung der Darmflora für den Säugling	82
6. Der Aminosäurenbedarf des dystrophischen Säuglings	85
Zusammenfassung und Schlußfolgerungen	93
Literatur	97

Einleitung

1. Ursachen und Folgen der Säuglingsdystrophie

Für die Behebung des dystrophischen Zustandes beim Säugling ist außer der Kenntnis der Ursachen und deren Beseitigung eine optimale Ernährung von größter Bedeutung. Die Prüfung verschiedener Eiweiße im Ernährungsversuch beim Dystrophen und der Einfluß der Nahrung auf die Aminosäurenausscheidung in Harn und Stuhl sind der Gegenstand der hier geschilderten Untersuchungen.

Die häufigste Ursache der Dystrophie ist eine Infektion (Kiss), vor allem eine infektiöse Darmerkrankung (Choremis). Die zu reiner Hungerdystrophie führende quantitative und qualitative Unterernährung künstlich ernährter Säuglinge kommt heute nur noch selten vor. Auch hierbei spielen komplizierende Infekte eine bedeutende Rolle. Nur in der Rekonvaleszenz enteritischer Säuglinge, die zu lange auf mehl- oder eiweißreichen Nahrungen umgesetzt waren, werden solche Störungen noch manchmal beobachtet.

Das Wesen der Dystrophie liegt in einer Abnahme lebender Zellsubstanz. Dazu kommt eine damit zusammenhängende Nahrungsintoleranz. Der dystrophische Säugling hungert nicht aus Mangel an Nahrungsstoffen, sondern infolge Insuffizienz seiner assimilatorischen und dissimilatorischen Verdauungs- und Stoffwechselfunktionen. Der Begriff *endogener Hunger* charakterisiert diesen Zustand am besten.

Parenterale Infekte mit und ohne Enteritis führen viel seltener zu Dystrophie als die primäre Enteritis. Pathologisch-anatomische Untersuchungen unmittelbar post mortem an dystrophischen Säuglingen zeigen die Zusammenhänge auf, die zwischen primärer Enteritis und Dystrophie bestehen. Nach Ilgner finden sich am Darmkanal auch bei an Dystrophie verstorbenen Säuglingen Zeichen einer chronischen Enteritis mit Atrophie aller Darmwandschichten. Bei Fällen, die zum Zeitpunkt des Todes keinerlei Durchfallsstörungen mehr aufwiesen, ließen sich noch Nester mit Dyspepsiecoli in erweiterten Drüenschläuchen und an andern Stellen der Darmwand nachweisen. Bei den so häufigen Fällen von Dystrophie mit chronisch-rezidivierenden Durchfällen bestanden pathologisch-anatomisch häufig eine Enteritis cystica superficialis, Epithelverkleinerungen mit Entparenchymatisierung, Verkleinerung der Zotten und Schwund des lymphatischen Gewebes.

Durch die akuten Entzündungserscheinungen am Darm bei primärer Enteritis kommt es zu starker Exsudation in den Darm, die wegen der Dauer der Erkrankung bei Säuglingen und wegen der Ausdehnung der befallenen Teile zu hochgradigen Eiweißverlusten führt. Als weitere Störungen treten Änderungen der Darmfunktion mit verminderter Fermentproduktion und schlechter Nahrungsresorption auf. Die Darmperistaltik ist ebenfalls meist vermehrt und verstärkt. Im Magen ist eine Abnahme der Gesamtaazidität, der freien Salzsäure, der peptischen Fermente und der Lipase festzustellen, die zum Teil von der Schwere des dystrophischen Zustandes abhängig ist (Masslow). Ebenso werden häufig erniedrigte Fermentaktivitäten im Duodenalsaft gefunden. Auch wenn keine Fermentschwäche vorliegt, ist der Gallensäuregehalt der Blasengalle meist erniedrigt. Fettintolerante Dystrophen mit Lipasemangel reagieren auf perorale Zufuhr von Natriumcholeinat nicht mit Gallensäureanstieg im Blut wie normale, fetttolerante Säuglinge (Droese).

Die erwähnten Störungen beeinflussen den Gesamtstoffwechsel des wachsenden Säuglingsorganismus, da sie zu Appetitlosigkeit, beschleunigter Nährstoffpassage und schlechter Ausnutzung der Nahrung führen. Durch Fieber und Toxinwirkung infolge der chronischen Infektion kommt es weiter zu gesteigertem Eiweißzerfall. Die Vermehrung des Harnstoffgehaltes in Blut und Liquor, die Anhäufung und vermehrte Ausscheidung saurer Stoffwechselprodukte, von Ammoniak und Harnsäure, die Erhöhung des Verhältnisses von C:N im Harn, die vermehrte und qualitativ veränderte Aminosäurenausscheidung und die meist negative N-Bilanz bestätigen das Vorhandensein schwerer Störungen im Bau- und Betriebsstoffwechsel des dystrophischen Säuglings.

Weiter wird bei Dystrophie der Blutfarbstoffwechsel meist in der Weise gestört, daß der Blutabbau die Regeneration überwiegt (Betke und Thura u). Die Gesamtblutmenge ist bei schweren Dystrophiegraden meist auffällig herabgesetzt. In ausgedehnten Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß dystrophische Säuglinge ein deutliches Defizit an zirkulierendem Serumeiweiß besonders in bezug auf die Einheit der Körperlänge und der Körperoberfläche im Vergleich zu gesunden Säuglingen aufweisen (Thura u).

Infolge der geringen zirkulierenden Blutmenge ist die Sauerstoffzehrung der Gewebe herabgesetzt. Die Zirkulationsstörung zeigt sich an der grauen Hautfarbe, der Kälte der Extremitäten, der Cyanose und der Bradykardie. Verlängerung der Blutumlaufzeit, Abnahme des Blutdruckes und des Schlagvolumens führen zu Anoxämie. Die Abnahme des Minutenvolumens und die Anoxie bedingen Veränderungen der Nierenfunktion, die Neigung zu Acidose und Hypothermie. Das intrazelluläre Wasser ist stark vermindert,

das extrazelluläre Flüssigkeitsreservoir dagegen wenig, wodurch ein Zustand minderer Reife entsteht.

Rominger weist darauf hin, daß der Dystrophiker eine der zuletzt erworbenen Zellhochleistungen, die Gallensäureproduktion, wieder verliert. Er verhält sich dabei wie das frühgeborene Kind. Ebenso wurde von Rominger ein mangelhafter Gewebsaufbau aus Nahrungsproteinen beobachtet und mittels der Testosteronprobe nachgewiesen. Während die Mehrzahl der gesunden Säuglinge unter Testosteronbehandlung eine gesteigerte Gewichtszunahme aufweist, zeigt der Dystrophiker nur geringen oder keinen Gewichtszuwachs, keine regelmäßige Steigerung der N-Retention und keine Verminderung der Kreatininausscheidung. Auch die nach Gaben des Wasser:Salzhormons der Nebennierenrinde eintretende Wasser- und Salzretention ist beim Dystrophiker sogar geringer als bei Frühgeborenen. Im Stoffwechsel des Dystrophikers besteht demnach eine Regression der Ernährungsvorgänge.

Nach Ilgner und Würkert zeichnet sich der dystrophische Zustand durch den Zellschwund in kernreichen Organen aus. Besonders eindrucksvoll ist der Verlust an Thymonukleinsäure in den Zellkernen des Dünndarmepithels, des Pankreas und der Leber. Da der Zellkern besonders für die Synthese von neuem Eiweiß von Bedeutung ist, hängt von der Regeneration der Nukleinsäuren wesentlich der Wiederaufbau verlorengegangenen Zellmaterials ab.

Die hier nur unvollständig aufgeführten Befunde über Ursachen und Folgen der Dystrophie lassen es verstehen, daß zur Wiederherstellung des normalen eutrophischen Zustandes eine optimale Ernährung von ausschlaggebender Bedeutung ist.

Den Nahrungsbedarf des gesunden Säuglings deckt die Muttermilch in idealer Weise, denn keine bisher verwendete künstliche Ernährung gewährleistet den gleichen sicheren Ernährungserfolg. Die Frauenmilch erlaubt ein ausgezeichnetes Gedeihen bei einem Minimum an Belastung. Dagegen hat bei chronischem Nichtgedeihen, der Säuglingsdystrophie, die immer wieder empfohlene Ernährung mit Frauenmilch selten allein die Erwartungen erfüllt. Zur Vermeidung der unter diesem Nahrungsregime bei Dystrophikern oft beobachteten Durchfallsstörungen wurde die Verabreichung zentrifugierter Frauenmilch empfohlen. In dieser Form sind die Ernährungserfolge mit Frauenmilch bei Dystrophie noch schlechter. Aus diesen Gründen wurde rein empirisch die Ernährung mit Kuhmilch in verschiedenen Zubereitungen und mit verschiedenen Zusätzen bei der Säuglingsdystrophie bevorzugt. Verschiedentlich sind auch andere Nahrungen mit in der Säuglingsernährung weniger gebräuchlichen Eiweißarten empfohlen worden.

Die Beurteilung des Ernährungserfolges erfolgte meist nach rein klinischen Kriterien wie Gewichtszunahme, Aussehen der Säuglinge, Zahl der im

Klinikmilieu aquirierten Infekte usw. Diese Beurteilungsweise hat sich nicht objektivieren lassen, da die Bedingungen solcher Ernährungsversuche nie konstant gehalten werden können, und verschiedene Beobachter dadurch zu oft widersprechenden Schlüssen gelangen.

Es ist bisher noch nicht gelungen, eine geeignete *Aufbaunahrung* für den dystrophischen Säugling zusammenzustellen. Die Anforderungen, die an eine solche Nahrung gestellt werden müssen, beziehen sich einmal auf die Zufuhr geeigneter Energie liefernder Nährstoffe, also von gut verträglichen Kohlenhydraten und Fetten. Die Einführung konzentrierter Dextringemische in die Säuglingsernährung durch *Adam* [3] ermöglicht es, den dystrophischen Säugling ausreichend mit Brennstoffen zu versorgen, ohne daß die Gefahr der Auslösung von Durchfallerkrankungen wie bei Darreichung größerer Mengen an Mono- und Disacchariden sowie bei fettreichen Nahrungen besteht. Die Möglichkeit, Dextringemische höher zu konzentrieren als andere Kohlenhydrate, erlaubt es auch, den Fettgehalt der Milch zu reduzieren und dieses isokalorisch zu ersetzen.

Während der erwachsene Mensch mit seiner Nahrung eine Vielzahl von Proteinen mit verschiedener Aminosäurezusammensetzung aufnimmt, die sich trotz unterschiedlicher biologischer Wertigkeit ergänzen, ist der Säugling besonders im ersten Lebenshalbjahr meist auf eine einzige Eiweißquelle angewiesen. Es erscheint deshalb von Bedeutung, experimentell zu prüfen, welche in der Säuglingsernährung gebräuchlichen Eiweißarten den besten Aufbauwert für den dystrophischen Säugling besitzen. Da eine ganze Reihe von Methoden dafür zur Verfügung stehen, sollen die in der Hauptsache in Frage kommenden kurz auf ihre Eignung und auf ihre theoretischen Grundlagen hin erörtert werden.

2. Die wichtigsten Methoden zur Bestimmung der biologischen Wertigkeit von Proteinen

Die Körperproteine sind sowohl der wichtigste Baustoff des lebenden Organismus als auch ein Reservoir zur Bildung von Wirkstoffen wie Fermenten und Hormonen. Es ließen sich bisher nie wie bei Kohlenhydraten und Fetten bestimmte Speicherorgane oder -zellen feststellen (*Luck; Addis, Poe und Lew*). Eiweiß kann jedoch in die Struktur der Zellen so eingebaut werden, daß der Gesamteiweißgehalt von Organen und Zellen bei proteinreicher Ernährung zunimmt. Der Körper vermag zur Erhaltung der wichtigsten Lebensfunktionen im Mangelzustand das Eiweiß aus bestimmten Organen zu mobilisieren. Nach *Hobermann* sollen 47% des Körpereweißbestandes mobilisierbar sein. Die Forschungen von *Schönheimer* und *Rittenberg* und der *Whipple*'schen Schule weisen auf

das Bestehen eines dynamischen Gleichgewichtes innerhalb der Körperproteine hin. Die Proteine der Zellen und die darin enthaltenen Aminosäuren können zum Aufbau neuer Zellen ebenso wie die mit der Nahrung aufgenommenen Aminosäuren verwendet werden. Das Nahrungseiweiß wird nach seiner Aufspaltung und Resorption im Darm in dieses dynamische Gleichgewicht eingeschlossen, verliert seinen individuellen Charakter und wird Bestandteil der Körperproteine. Die primäre Aufgabe des Nahrungsproteins besteht demnach darin, den Eiweißbestand des Körpers und seiner Zellen zu ergänzen.

Die vielen Eiweißarten aus dem Tier- und Pflanzenreich vermögen diese Aufgabe für jede Species in verschiedenem Ausmaß zu erfüllen. Die Fähigkeit dazu richtet sich nach dem Aminosäurenbedarf der betreffenden Art, dann aber auch nach der Aminosäurezusammensetzung des betreffenden Proteins und vor allen Dingen nach seiner biologischen Wertigkeit. Der letzte Begriff wurde von Thomas geschaffen. Bei seiner Bestimmungsmethode wird die kleinste N-Ausscheidung bei proteinfreier, kalorienreicher Nahrung festgestellt. Der erhaltene Wert entspricht der Menge an Körpereiweiß, die auch ohne Proteinzufuhr umgesetzt wird. Es handelt sich um die spezifische, endogene Stickstoffausscheidung. Thomas nahm an, daß ein gutes Protein in der Lage sei, N-Gleichgewicht herzustellen, wenn es in einer Menge gefüttert wird, die der minimalen endogenen Stickstoffausscheidung entspricht. Der biologische Wert eines Proteins ist dann die Zahl der N-Anteile in einer Nahrung, die 100 Teile Körpereiweiß einzusparen vermag.

Die Methode von Thomas ist besonders im Tierversuch vielfach angewendet und auch modifiziert worden. Die größten Schwierigkeiten entstehen bei der Einstellung des absoluten N-Minimums. Auch nach mehrwöchiger proteinfreier Ernährung konnten Smith sowie Deuel und Mitarbeiter keine Konstanz der endogenen N-Ausscheidung im Harn erreichen. Außerdem wird nach langer proteinfreier Vornahrung die Retention des untersuchten Eiweißes stärker gesteigert als unter normalen Umständen (Murlin). Der Proteinbestand des Körpers ist demnach für die Erreichung des N-Gleichgewichtes von Bedeutung.

Nach theoretischen Überlegungen läßt sich gegen diese Methode zur Bestimmung der biologischen Wertigkeit einwenden, daß nach den Untersuchungen von Schönheimer endogener und exogener Stickstoff sich im Körper nicht sicher unterscheiden lassen.

Wegen der erwähnten Schwierigkeiten hat die Bestimmung der biologischen Wertigkeit nach Thomas beim Menschen im direkten Versuch häufig einander widersprechende Ergebnisse gebracht. Beim Säugling haben bisher nur Edelstein und Langstein die biologische Wertigkeit von Lactalbumin und Casein im direkten Versuch bei Säuglingen nach der

Methode von Thomas bestimmt. Nach diesen Untersuchungen war Lactalbumin dem Casein überlegen.

Mit der Wachstumsmethode, die zuerst von Osborne, Mendel und Ferry ausgearbeitet wurde, bestimmt man die pro Gramm des gefütterten Eiweißes erzielte Gewichtszunahme junger Ratten. Voraussetzung dafür ist, daß die Versuchstiere gleiche Proteinmengen aufnehmen, denn die Geschwindigkeit des Wachstums hängt von der Quantität des verzehrten Proteins ab. Da das Wachstum von vielen endogenen und exogenen Faktoren wie Kalorienzufuhr, Gesundheit, Vitaminzufuhr, Hormonbildung usw. abhängt, ist die Durchführung solcher Versuche unter gleichen Bedingungen ein schwer zu lösendes Problem. Das Kriterium der Methode, die Gewichtszunahme wachsender Tiere, ist von weiteren Unsicherheitsfaktoren belastet, da die Gewichtsschwankungen ebenso gut durch übermäßige Wasser- oder Fetteinlagerung wie durch wirkliche Zellneubildung bedingt sein können.

Die Bestimmung des Wachstumswertes eines Proteins beim Menschen kann nur im Säuglingsalter durchgeführt werden, da in diesem Alter der stärkste Gewichts- und Längenzuwachs zu beobachten ist. Es wird dabei meistens die in einem bestimmten Zeitabschnitt erzielte Gewichtszunahme im alternierenden Ernährungsversuch gemessen. Aus den oben erwähnten Gründen sind sichere und brauchbare Vergleichsergebnisse bei diesem Vorgehen nicht zu erwarten gewesen und bisher auch selten erzielt worden.

Eine Gruppe von Methoden zur Feststellung der biologischen Wertigkeit von Proteinen benutzt deren Fähigkeit, die Regeneration bestimmter Organe und Zellen nach vorausgegangener Eiweißverarmung oder Entfernung von Organteilen zu ermöglichen. Die bekanntesten Untersuchungen dieser Art stammen von Whipple und seiner Schule. Sie beschäftigen sich mit der Regenerationsfähigkeit verschiedener Eiweiße beim proteinverarmten Tier. Nach Eiweißentzug durch Plasmapherese wird die Neubildung durch verschiedene Proteine unterschiedlich gefördert, je nachdem deren Aminosäurezusammensetzung mit den Bedürfnissen der Plasmaprotein-Synthese übereinstimmt. Aus dem Grad der Plasmaproteinneubildung kann auf die gleichzeitige Auffüllung der Gewebe mit Eiweiß geschlossen werden, denn wenn 1 g Plasmaeiweiß neugebildet worden ist, sind bereits 30 g Eiweiß in die Zellen des Körpers eingebaut worden (Elman, Sachar und Horwitz). Diese Methode ist besonders im Versuch an Hunden zur Bestimmung der biologischen Wertigkeit von Proteinen herangezogen worden.

Von Thureau [1] wurde der Versuch unternommen, bei dystrophischen Säuglingen mit herabgesetztem Gesamtserumeiweißbestand die Regenerationsfähigkeit von Aminosäuregemischen, Casein, Lactalbumin und

Thymuseiweiß, für die Serumproteine experimentell zu prüfen. Der Gesamteiweißbestand des Serums wurde durch Bestimmung der zirkulierenden Blut- und Plasmamenge ermittelt. Da die Eiweißverarmung bei jedem Kind ein unterschiedliches Ausmaß hatte, konnten keine konstanten Ausgangswerte wie beim Versuchstier durch Plasmaphorese eingestellt werden. Die Zunahme der zirkulierenden Serumproteine bei verschiedener Ernährung konnte durch fortlaufende Bestimmungen der zirkulierenden Blut- und Plasmamenge und des Serumeiweißgehaltes beim gleichen Säugling miteinander verglichen werden. Dabei fiel auf, daß die Regenerationsfähigkeit für verschiedene Lebensabschnitte und Krankheitszustände unterschiedlich war. Ebenso wurden die Serumeiweißfraktionen durch verschiedene Proteine in unterschiedlichem Ausmaß regeneriert. Lactalbumin bildete vor allem neues Serumalbumin, aber kaum neues Globulin. Casein förderte die Bildung von beiden Fraktionen gleich gut und war allen anderen Proteinen in der Bildung von neuem Serumeiweiß überlegen. Bei Ernährung mit Thymuseiweiß war besonders der große Zuwachs an γ -Globulinen bemerkenswert. Proteinhydrolysate förderten sowohl die Albumin- als auch die Globulin-Neubildung, allerdings in geringerem Ausmaß als Casein.

In neuerer Zeit ist von Mitchell und Block ein Verfahren ausgearbeitet worden, mit dem aus der Aminosäurezusammensetzung eines Proteins seine biologische Wertigkeit errechnet wird. Der Gehalt an essentiellen Aminosäuren eines Proteins geht häufig seiner im Tierversuch festgestellten biologischen Wertigkeit parallel. Das Protein des Hühnereies (Dotter + Eiweiß) ergab im Tierversuch von allen Eiweißen den besten Wachstumseffekt und wird auch vom Menschen in der Ernährung am besten ausgenutzt und verwertet. Das Eiweiß des Hühnereies soll demnach für den Menschen eine sehr günstige Aminosäurezusammensetzung besitzen. Durch Vergleich der Aminosäurezusammensetzung anderer Proteine mit der des Hühnereies kann nach einer von Mitchell und Block angegebenen Formel die biologische Wertigkeit der Proteine errechnet werden. Das maximale Defizit an einer essentiellen Aminosäure gegenüber dem Gesamt-Ei ($= 100\%$) in einem anderen Eiweiß gibt nach Berechnung mit Hilfe der erwähnten Formel den biologischen Wert an, der immer unter 100 liegt.

Dieses Vorgehen weist jedoch einige Unsicherheitsfaktoren auf. Es ist nicht erwiesen, ob nur die sogenannten essentiellen Aminosäuren allein für den Nährwert eines Proteins von Bedeutung sind. Es konnte festgestellt werden, daß bei alleiniger Verfütterung der essentiellen Aminosäuren auch in weit den Bedarf übersteigenden Mengen das Wachstum von Tieren nicht so günstig ist wie bei gleichzeitiger Verfütterung der nichtessentiellen (Rose, Smith, Womack und Shane). Offenbar stellt dann die Synthese der nichtessentiellen Aminosäuren im intermediären Stoffwechsel eine

große Belastung für den Organismus dar, denn viele nichtessentielle Aminosäuren scheinen im Körper ganz spezifische Aufgaben zu haben. Als Beispiel für das unterschiedliche Bedürfnis einzelner Zellarten im Verhältnis zum Gesamtorganismus seien Untersuchungen von Fischer angeführt. Das Fehlen von Cystin im Nährmedium bei sonst kompletter Aminosäurenmischung führt bei Fibroblastenkulturen zum Wachstumsstillstand und später zum Absterben. Methionin konnte in diesem Falle Cystin nicht ersetzen.

Auch für den jungen Säugling scheint Cystin nach Schwefel- und Aminosäuren-Bilanzuntersuchungen von Thureau durch Methionin nicht vollständig ersetzbar zu sein. Bei Zufütterung von Cystin zur normalen Säuglingsnahrung wird diese Aminosäure vom Organismus retiniert, auch wenn die Zufuhr die normalen, sonst mit Frauenmilch zugeführten Mengen übersteigt. Es erfolgt keine vermehrte Schwefelausscheidung, die als Folge eines vermehrten oxydativen Abbaues auftreten müßte. Methioninzusatz in entsprechenden Mengen führt beim Säugling dagegen zu vermehrter Ausscheidung der gleichen Aminosäure im Harn, teilweise auch zu einem Anstieg der Sulfatausscheidung. Aus den Befunden kann geschlossen werden, daß der Säugling nicht im gleichen Ausmaß den Schwefel von Methionin auf Cystin zu übertragen vermag wie der Erwachsene. Der Säugling versucht Cystin einzusparen, da er es wahrscheinlich für spezifische Aufgaben benötigt. Da der Säugling auf eine ausreichende Cystinzufuhr mit der Nahrung angewiesen ist, kann angenommen werden, daß in diesem Lebensalter beide schwefelhaltigen Aminosäuren essentiell sind.

Ein weiterer Einwand gegen das von Mitchell und Block angegebene Verfahren besteht darin, daß die Zusammensetzung des Hühnereies nicht dem Verhältnis der minimalen, von jeder Aminosäure benötigten Menge entspricht, die von Rose [1—3] in Versuchen für Mensch und Ratte bestimmt wurde. Weitere Unsicherheit entsteht dadurch, daß die zur Berechnung der biologischen Wertigkeit benötigten Aminosäureanalysen der Proteine bei verschiedenen Untersuchern noch teilweise erheblich differieren. Die Ursachen liegen einmal in den verschiedenen verwendeten Methoden. Eine weitere Fehlerquelle ist durch die Zerstörung einzelner Aminosäuren bei der Säurehydrolyse gegeben, die der eigentlichen Bestimmung von Aminosäuren aus intakten Proteinen vorausgehen muß. Das Ausmaß der Zerstörung einzelner Aminosäuren bei der Hydrolyse kann schwer geschätzt werden, da es unmöglich ist, Kontrollexperimente durchzuführen, welche die fermentative Freisetzung der Aminosäuren beim normalen Verdauungsprozeß nachahmen.

Auch eine optimale Aminosäurezusammensetzung eines Proteins gibt keine Gewähr dafür, daß die Aminosäuren vom Magen-Darmkanal aus in

genügenden Mengen resorbiert werden. Versuche an überlebenden Darmteilen haben gezeigt, daß die Aminosäuren aus einem Protein während der Verdauung in unterschiedlichen Raten allmählich freigemacht werden (K u i k e n und L y m a n). Es sei ferner darauf hingewiesen, daß die Hitze- einwirkung bei der üblichen Nahrungszubereitung bei pflanzlichen Proteinen, wie beim Sojaweiß, und beim Eiereiweiß durch Zerstörung von Hemmstoffen für die Verdauungsfermente zur Verbesserung des Nährwertes beitragen kann. Andererseits kann zu langes Kochen die Verwertung einzelner Proteine verschlechtern, ohne daß wesentliche Aminosäurenverluste mikrobiologisch nachweisbar sind (F r i e d m a n und K l i n e).

Die Aminosäurenanalyse kann ferner in ihrem chemischen Aufbau noch weitgehend unbekannte Nahrungsfaktoren von Protein- oder Peptidnatur, von denen das Strepogenin (W o l l e y) am bekanntesten ist, erfassen. Man glaubte die Überlegenheit von intaktem Protein und von enzymatischen Proteinhydrolysaten, die noch beträchtliche Mengen an Polypeptiden enthalten, gegenüber Säurehydrolysaten und Mischungen reiner Aminosäuren bei der Ernährung auf die Anwesenheit solcher Faktoren zurückführen zu können.

Diese von verschiedenen Blickpunkten dargebrachten Einwände gegen die rechnerische Bestimmung der biologischen Wertigkeit von Eiweißen aus ihrer Aminosäurezusammensetzung zeigen, wie unsicher ein solches nicht auf direkten Versuchen beruhendes Verfahren ist. Ebenso zeigen die anderen vorher erwähnten Methoden zur Bestimmung der biologischen Wertigkeit von Proteinen viele Schwierigkeiten und Fehlerquellen, so daß der Versuch, ein neues Vorgehen zu empfehlen und durchzuführen, gerechtfertigt erscheint. Die Bestimmung der A m i n o s ä u r e n a u s s c h e i d u n g im H a r n und S t u h l bei verschiedener Ernährung und der Vergleich mit der Art und Menge der zugeführten Aminosäuren kann als Maßstab für die Verwertung im Organismus dienen. Einige Betrachtungen über den Aminosäurenstoffwechsel und über den Mechanismus der Aminosäureausscheidung sollen im folgenden Teil besprochen werden und die theoretischen Voraussetzungen des vorgeschlagenen Verfahrens erörtern.

3. Der Aminosäurenstoffwechsel und die Aminosäureausscheidung

Nach Aufspaltung und Resorption eines mit der Nahrung aufgenommenen Proteins werden die freiwerdenden Aminosäuren über den Blut- und Lymphweg zu den Zellen befördert. Die Aufnahme in die Zellen erfolgt entgegen einem Konzentrationsgefälle und erfordert die Zufuhr von Energie. Es werden sowohl essentielle als auch nichtessentielle Aminosäuren in die Zellen einverleibt. Ein Teil der aufgenommenen Aminosäuren dient als Baustein, ein anderer Teil dem Energiestoffwechsel.

Entsprechend der ständigen Aufnahme werden ebenso laufend Aminosäuren aus den Zellen abgegeben. Sie werden teilweise zum Neuaufbau von Proteinen in anderen Zellen verwendet, teilweise aber auch in Harn und Stuhl ausgeschieden. Diese ständige Aufnahme und Abgabe von Bausteinen ist das wesentlichste Kennzeichen des lebenden Eiweißes. Die Lebensdauer eines Proteins wird definiert durch die Zeit, in der die Hälfte eines Eiweißmoleküls sich erneuert hat. Diese Zeit kann durch Verfütterung von durch Isotopen gekennzeichnete Aminosäuren gemessen werden. Der ständige Umbau ermöglicht es der Zelle, bei speziellen Erfordernissen in der Lage zu sein, ihre Integrität zu bewahren und allen über das normale Maß hinausgehenden Belastungen gewachsen zu sein (Lee und Williams).

Die im Blut zirkulierenden Aminosäuren werden in der Niere in das Glomerulusfiltrat abgegeben. Die Rückresorption in den Tubuli ist beim Menschen und bei verschiedenen Tierarten unterschiedlich (Neuberger). Außerdem hat jede Aminosäure eine ganz verschiedene Nierenschwelle. Die Aminosäuren können sich gegenseitig bei der Rückresorption hemmen und fördern. Da auch die mit der Nahrung aufgenommenen Aminosäuren zuerst im Blut kreisen, ergibt die wechselnde, von vielen Faktoren abhängige Rückresorption in den Nierentubuli das endgültige Schicksal einer im Blut zirkulierenden Aminosäure. Es können demnach sowohl aus dem Zellstoffwechsel ausgeschiedene als auch vorkurzem mit der Nahrung aufgenommene Aminosäuren im Harn erscheinen. Die Aminosäuren des Harns setzen sich daher aus einer endogenen und einer exogenen Fraktion zusammen, deren gegenseitiges Verhältnis jedoch schwer zu bestimmen ist.

Eine ständig vermehrte Aminoacidurie wird bei seltenen, meist familiär auftretenden Erkrankungen beobachtet. Am längsten bekannt ist die Cystinurie, die auch als Lignac-Fanconi-Syndrom bezeichnet wird. Es bestehen dabei Zwergwuchs, Glukosurie, Rachitis und Störungen im Mineralhaushalt. Nach neueren Untersuchungen von Fanconi und Bickel werden neben Cystin bei dieser Krankheit noch eine ganze Reihe anderer Aminosäuren ständig vermehrt im Harn ausgeschieden. Es handelt sich bei der Krankheit wahrscheinlich um eine angeborene Eiweiß-Stoffwechselstörung. Nach Freudenberg soll die Bildung energiereicher Phosphatverbindungen gestört sein, die wie bekannt als Energiequelle für verschiedene Prozesse im Organismus wie Peptidbildung und Transport von Stoffen durch Zellwände entgegen einem Konzentrationsgefälle notwendig sind.

Bei diesen seltenen Krankheitsfällen besteht keine Abhängigkeit der Aminosäurenausscheidung im Harn von der Art und Menge der gefütterten Proteine. Die für die gegenwärtigen Untersuchungen wichtige Frage, ob die Aminosäurenausscheidung im Harn durch die Nahrung, insbesondere durch das Nahrungseiweiß beeinflusst wird, hat bisher unterschiedliche Beurteilung

gefunden. Im Tierversuch wird die Aminosäurenausscheidung durch das Nahrungseiweiß und dessen biologische Wertigkeit wesentlich beeinflusst (S a u b e r l i c h und B a u m a n n). Bei biologisch hochwertigen Proteinen beträgt die Aminosäurenausscheidung im Harn höchstens 0,5—1% der Zufuhr, bei weniger wertvollen kann sie bis 20% der Zufuhr betragen. Beim erwachsenen Menschen soll nach einigen Autoren jede Beeinflussung durch das Nahrungseiweiß fehlen. Einzelne Untersucher fanden jedoch gewisse Abhängigkeiten. Nach S t e e l e, R e y n o l d s und B a u m a n n erscheinen beim Erwachsenen nach Protein-Überernährung die Aminosäuren H i s t i d i n, T h r e o n i n, Serin und Alanin in größeren Mengen im Harn, jedoch nicht proportional der Zufuhr. Die essentiellen Aminosäuren werden im allgemeinen in geringeren Mengen als die nichtessentiellen ausgeschieden. In weiteren Untersuchungen der gleichen Autoren wurde festgestellt, daß auch beim Menschen Eiweiße niederer biologischer Wertigkeit in der Nahrung zu vermehrter Aminosäurenausscheidung im Harn führen. Im Kindesalter bestehen nur wenige Einzelbeobachtungen über eine Abhängigkeit der Aminosäurenausscheidung im Harn von der Nahrung. S c h r e i e r und P l ü c k t h u n fanden bei zwei 10jährigen Knaben und bei zwei Säuglingen eine stärkere Abhängigkeit der Ausscheidung einzelner Aminosäuren im Harn von der Höhe und Art der Eiweißzufuhr als das vom Erwachsenen her bekannt war. S o u c h o n konnte zeigen, daß dystrophische Frühgeborene bei Muttermilchernährung mehr Aminosäuren im Harn ausscheiden als bei Ernährung mit einer $\frac{1}{2}$ Buttermilch. Auch nach S c h ö n e n b e r g ist im Gegensatz zum Erwachsenen die Aminosäurenausscheidung im Harn beim Säugling deutlich von Art und Höhe der Eiweißzufuhr abhängig.

Dieser kurze Rückblick zeigt, daß einige Untersucher bereits auf eine gewisse Abhängigkeit der Aminosäurenausscheidung im Harn von der Nahrung gestoßen sind. Eine systematische Untersuchung im Säuglingsalter steht ebenso wie in anderen Altersstufen noch aus.

Im Stuhl werden ebenfalls Aminosäuren ausgeschieden. S h e f f n e r, K i r s n e r und P a l m e r fanden bei erwachsenen Menschen, daß die im Stuhl ausgeschiedenen Aminosäuren in verhältnismäßig konstanten Mengen unabhängig von der Nahrung erscheinen. Freie Aminosäuren konnten bei diesen Untersuchungen nur in kaum nachweisbaren Mengen gefunden werden. Die Autoren bestimmten den Aminosäuregehalt im Gesamtstuhl nach vorheriger Hydrolyse. R o s s dagegen, der die freien Aminosäuren in wäßrigen Stuhlauszügen beim Säugling bestimmte, stellte bei Muttermilchernährung einen höheren Gehalt an freien Aminosäuren im Stuhl fest als bei künstlicher Ernährung. Die Zahl der untersuchten Säuglinge war jedoch nur gering und beschränkte sich auf Stichproben.

Für eine bilanzmäßige Erfassung der Aminosäurenausscheidung im Verhältnis zur Aufnahme mit verschiedenen Nahrungen müßte die Aminosäurenausscheidung im Stuhl ebenso wie bei der N-Bilanz miterfaßt werden. Über die Herkunft dieser Aminosäuren im Stuhl ist bisher noch wenig bekannt. Man muß mit verschiedener Herkunft rechnen. Die Aminosäuren können einmal der Resorption im Dünndarm entgangen sein. Andererseits besteht die Möglichkeit, daß sie mit den Darmsäften in den Stuhl gelangen. Es muß weiter damit gerechnet werden, daß sie auch teilweise Ausscheidungsprodukte der Darmbakterien sein können. Ferner gibt es Hinweise dafür, daß Darmbakterien aus anorganischen Stickstoffsubstanzen wie Ammoniumsalzen, aber auch aus Harnstoff und anderen N-haltigen Verbindungen Aminosäuren synthetisieren können (R o s e und S m i t h). Obwohl beim Erwachsenen bisher keine direkte Abhängigkeit der Aminosäurenausscheidung von der Nahrung beobachtet wurde, erschien es doch aufschlußreich zu untersuchen, ob sich nicht beim Säugling, dessen Stoffwechsel intensiver ist als der des Erwachsenen, bilanzmäßige Beziehungen zwischen Aminosäureaufnahme und -ausscheidung finden lassen. Auch N e u b e r g e r empfahl ein solches Vorgehen.

Methodik

1. Die wichtigsten Methoden der Aminosäurenbestimmung

Für den Nachweis und die quantitative Bestimmung von Aminosäuren stehen eine Reihe von Methoden zur Verfügung. Bei einer Auswahl erscheinen für längere Reihenuntersuchungen diejenigen als besonders geeignet, bei denen in einem Arbeitsgang mehrere Aminosäuren gleichzeitig nachgewiesen werden können. Die heute viel zur Aminosäurenbestimmung verwendete mikrobiologische Technik erfordert neben guten Kenntnissen in der Bakteriologie einen großen Aufwand an heute noch sehr teuren reinsten Aminosäuren und Wuchsstoffen. Die Herstellung der differenzierten Nährböden ist ebenfalls sehr zeitraubend. Da jede Aminosäure einzeln bestimmt werden muß, lassen sich Reihenuntersuchungen mit dieser Methodik nur schwer durchführen.

Die Methode beruht auf dem Prinzip, daß in Gegenwart begrenzter Mengen eines unbedingt notwendigen Nahrungsbestandteils das Wachstum von bestimmten Mikroorganismen, meist Lactobazillen, eine Funktion der Konzentration ist. Bei Anwendung der Methode sind einige Fehlerquellen zu beachten. Mit Peptiden wachsen die Bakterien oft besser als mit Mischungen reiner Aminosäuren (Block und Bolling). Außerdem werden nur die l-Formen erfaßt, so daß natürlich vorkommende Isomere nicht bestimmt werden (Chibnall).

Die von Shemin und Foster eingeführte „isotope dilution“ hat bisher wenig Verbreitung gefunden, da die Methode umständlich und wenig empfindlich ist. Außerdem muß jede Aminosäure einzeln bestimmt werden.

Für den Nachweis mehrerer Aminosäuren gleichzeitig eignen sich die chromatographischen Methoden am besten. Meist wird die sogenannte Verteilungschromatographie angewendet. Die Aminosäuren durchlaufen Säulen verschiedener Substanzen wie Stärke oder Ionenaustauscher in verschiedener Geschwindigkeit. Sie werden dann mit organischen Lösungsmitteln wie Butanol, Chloroform u. a. eluiert. Aus den verschiedenen Verteilungskoeffizienten zwischen organischer Phase und der wäßrigen, an die Säulen gebundenen Phase kann die Konzentration in der Mischung berechnet werden.

Die weiteste Verbreitung haben die papierchromatographischen Aminosäurenachweise wegen ihrer relativ einfachen Technik und wegen des geringen Materialaufwandes gefunden. Bei dieser Abart der Verteilungschromatographie bildet die wasserfeuchte Zellulose des Papiers die stationäre Phase, an der ein mit Wasser nur begrenzt mischbares Lösungsmittel entlangwandert. Die chromatographierten Substanzen eines Stoffgemisches verteilen sich nach ihrem Verteilungskoeffizienten zwischen dem Wasser des Papiers, der stationären Phase, und dem wassergesättigten Lösungsmittel, der beweglichen Phase, und wandern mit dem Flüssigkeitsstrom. Der dabei zurückgelegte Weg richtet sich für jeden Stoff nach dem sogenannten Rf-Wert (englisch, „ratio of the front“). Er beträgt immer Bruchteile von 1 und ist für den einzelnen Stoff und für bestimmte Lösungsmittel konstant. Stoffgemische trennen sich während des Laufes in ihre Komponenten, die als einzelne Flecke durch Farbreaktionen sichtbar gemacht werden können. Die Fleckengröße und die Intensität der Farbflecken gehen innerhalb gewisser Grenzen der Konzentration parallel und ermöglichen die quantitative Auswertung.

Für die erwähnte Fragestellung, den Nachweis von Aminosäuren im Harn und Stuhl in Abhängigkeit von der Ernährung, erschien die papierchromatographische Technik als am besten geeignet. In ihrem Aufwand ist es die einzige Methode zum Nachweis einzelner Aminosäuren in Reihenversuchen, die von einem Untersucher bewältigt werden kann. Im folgenden Teil wird die bei den Untersuchungen angewendete Technik beschrieben.

2. Methodik der eigenen Untersuchungen

Um die Tagesausscheidung zu erfassen, wurde für alle Versuche Harn und Stuhl gesammelt. Es konnten nur männliche Säuglinge untersucht werden, da bei weiblichen Säuglingen das genaue Harnsammeln auf unüberwindbare Schwierigkeiten stößt. Bei den männlichen Säuglingen wurde ein Zentrifugenglas über den Penis gezogen und mit Heftpflaster an den Bauchdecken fixiert. Der Boden des Glases war durchbrochen und ein Gummischlauch darüber gezogen, der in ein Glasgefäß geleitet wurde. Zur Vermeidung bakterieller Zersetzung wurde dem Harn Thymol in Kristallform zugefügt. Der Stuhl wurde auf kleinen Gummiunterlagen, die in den Windeln lagen, aufgefangen. Es wurden vor allem Kinder für die Untersuchungen ausgewählt, die geformte Stühle aufwiesen. Dem Stuhl wurde ebenfalls Thymol zugesetzt. Die Aufbewahrung von Harn und Stuhl bis zur Untersuchung erfolgte im Kühlschrank.

Die Aminosäurebestimmungen wurden mit der zweidimensionalen Papierchromatographie durchgeführt. Die Läufe erfolgten aufsteigend in ähnlicher Weise wie bei der von Williams und Kirby angegebenen Technik. Für den ersten Lauf fand Phenol Verwendung. Das gebrauchte Phenolum „Merck“ pro analysi wurde im Wasserbad verflüssigt und zur Reinigung destilliert, um letzte Unreinigkeiten, die zur Verfärbung der Filterpapiere führen, zu entfernen. Das Phenol wurde nicht mit Wasser gesättigt, sondern mit einer Pufferlösung, bestehend aus 6,3% Natriumzitat und 3,7% Kaliumdihydrogenphosphat. Die Sättigung mit dieser Pufferlösung statt Wasser verhindert den sonst bei der Untersuchung biologischer Flüssigkeiten auftretenden Salzeffekt, der zu Verzerrung und schlechter Abgrenzung der Aminosäuren führt. Die vielfach verwendete Entsalzung von biologischen Flüssigkeiten mit Hilfe von Ionenaustauschern führt nach Moore und Stein zu unkontrollierbaren Aminosäurenverlusten.

Als zweites Lösungsmittel diente Lutidin (2-, 4-, Dimethylpyridin) von der Gesellschaft für Teerverwertung, Duisburg-Meiderich. Das Präparat konnte ohne vorherige Reinigung verwendet werden. Das Arbeiten mit Lutidin-Wassermischungen statt der vielfach verwendeten Kombination Collidin-Lutidin hat den Vorteil größerer Einfachheit, da die erwähnte Mischung sehr labil ist und bei Temperaturänderungen leicht ausfällt.

Als Filterpapiere fanden Whatman Nr. 1 und Schleicher & Schüll Nr. 2043b Verwendung. Die gelieferten großen Bogen wurden in kleinere von 28×23 cm Fläche geschnitten. Der Harn wurde in Mengen von 20–200 mm³ in der linken unteren Ecke 4 cm vom Rand aufpipettiert. Die Menge richtete sich nach dem N-Gehalt des untersuchten Harns, der vorher nach Kjeldahl bestimmt wurde. Um gut vergleichbare Werte zu erhalten, wurde immer eine Harnmenge mit einem Gehalt von 0,25 mg N aufpipettiert. Die Trocknung der Harnflecke auf dem Filterpapier erfolgte mit Hilfe eines Heißlufttrockners. Es wurde darauf geachtet, daß jeder Harnfleck gleich groß war und einen Durchmesser von 1 cm aufwies.

Für den Nachweis von Methionin und Cystin, die sich oft beim normalen Phenollauf nicht darstellen lassen, mußte auf gesonderten Chromatogrammen 1 Tropfen Wasserstoffperoxydlösung 30%ig und 1 Tropfen Ammoniummolybdatlösung 1%ig auf

sein. Besonders wichtig ist weiter, daß ein Vergleich nur möglich ist, wenn Standard- und Untersuchungsmaterial unter den gleichen Bedingungen angefertigt worden sind. Wenn nach Beachtung der erwähnten Maßnahmen noch Zweifel an einem erhaltenen Wert bestanden, wurde durch Zusatz einer bekannten Menge des untersuchten Harns zum Standard meistens Klärung erzielt.

Statt der Konzentrationsmessung durch einfachen Farbvergleich wird in letzter Zeit vielfach empfohlen, die Farbflecke zu eluieren und photometrisch zu bestimmen. Es ist aber auch dabei zu beachten, daß die Aminosäuren nicht quantitativ eluiert werden können. Die einfache Bestimmung durch Farbvergleich ergab auch bei Kontrollen am gleichen Harn relativ gut übereinstimmende Werte. Sie hatte den großen Vorteil der Einfachheit. Es bedurfte ebenso nicht zusätzlicher Apparaturen.

Die Ausmessung der Fleckengröße zur quantitativen Bestimmung ist möglich, weil der Logarithmus der Fleckengröße eine lineare Funktion der Konzentration ist. Die Ausrechnung der Fleckengröße muß ebenfalls auf in gleichem Arbeitsgang laufenden Standard- und Versuchsbogen erfolgen. Für die Ausmessung ist es weiter erforderlich, daß die Farbflecken unmittelbar nach Farbentwicklung umrandet und sofort ausgemessen werden. Harn und Standard müssen in gleichen Quantitäten aufgetragen worden sein. Es wurden aus 4 Versuchen bei Konzentrationen von 0,5—5 γ angesetzten Standardchromatogrammen die Durchschnittsflächen jeder Aminosäuren-Standardlösung konstruiert. Die Messung der Fleckengröße ergab bei Beachtung der erwähnten Vorsichtsmaßnahmen untereinander besser übereinstimmende Ergebnisse als die Farbvergleichsmethode. Wenn die quantitative Bestimmung der Aminosäuren aus dem Mittelwert der durch beide Methoden erhaltenen Meßwerte erfolgte, ergab sich eine Fehlerbreite von $\pm 10\%$ nach Schätzung.

Zur Orientierung über die in einzelnen Harnen vorhandenen Aminosäuren und deren Quantitäten wurde von jedem Urin ein eindimensionales Phenoldiagramm angefertigt. Beim Vorhandensein weniger Aminosäuren, die sich auf Grund ihrer Rf-Werte gut von einander abgrenzten, wurde die Identifizierung und quantitative Bestimmung durch Aufpipettieren der vermuteten Aminosäuren in verschiedenen Konzentrationen neben dem Harn durchgeführt.

Da im Harn ein großer Teil der Aminosäuren in gebundener Form ausgeschieden wird, mußte der Harn ferner nach Hydrolyse chromatographiert werden, um die Gesamtausscheidung der einzelnen Aminosäuren zu erfassen. Dazu wurden 2 ccm Harn mit der gleichen Menge konzentrierter Salzsäure (spezifisches Gewicht 1,19) zwölf Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Nach der Hydrolyse wurde das Gemisch auf einem Uhrglas im Abzug eingedampft, zweimal mit etwas Wasser wieder aufgelöst und erneut eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde in 2 ccm Wasser erneut gelöst. Nach Bestimmung des N-Gehaltes nach Kjeldahl (Mikromethode mit dem Destillationsapparat nach Parnass-Wagner) wurde der gelöste Rest unter gleichen Bedingungen wie der nichthydrolysierte Harn chromatographiert. Nach der Hydrolyse konnten einzelne, vorher nachweisbare Aminosäuren nicht mehr gefunden werden, da sie bei der Hydrolyse zerstört worden waren.

Einzelne Versuche, die im Harn vorhandenen Peptide fermentativ aufzuspalten, zeigten eine im Vergleich zur Säurehydrolyse unvollständige Aufspaltung. Mit Trypsin 24 Stunden lang bei 37° und pH 8 mit Thymolzusatz verdauter Harn zeigte eine Zunahme des freien Amino-N von im Durchschnitt 40 mg% auf 73 mg% gegenüber 86 mg% bei Säurehydrolyse. Mit Combizym, einem aus pflanzlichen Proteinasen bestehenden Enzympräparat, ließ sich unter gleichen Bedingungen der Gehalt an freien Amino-N auf im Durchschnitt 77 mg% gegenüber 86 mg% nach Säurehydrolyse steigern. Die Bestimmung des Amino-N erfolgte nach Pope und Stevens.

Für die Bestimmung der Aminosäuren im S t u h l wurden 2 g Stuhl in 10 cm³ Aqua dest. gleichmäßig aufgeschwemmt, 15 min stehengelassen und nach Aufrühren 1 Stunde lang bei 3000 Umdrehungen/min zentrifugiert. Von der überstehenden Flüssigkeit wurden 2 cm³ auf ein Uhrglas gebracht und eingedampft, dann 2 × erneut in Wasser gelöst und wieder eingedampft. Nach Lösung des Restes in 2 cm³ Wasser wurde der N-Gehalt nach K j e l d h a l bestimmt und 50 mm³ zur Chromatographie verwendet. Außerdem wurde immer der N-Gehalt im Gesamtstuhl bestimmt. Die zweidimensionale Papierchromatographie wurde in der gleichen Weise ausgeführt, die für die Aminosäurenbestimmung im Harn beschrieben wurde. Phenol wurde statt der Pufferlösung mit Aqua dest. gemischt. Zur eindimensionalen Chromatographie wurde als Lösungsmittel eine Mischung von n-Butanol 80 Teile, Eisessig 20 Teile und Aqua dest. 20 Teile verwendet. Weitere Behandlung und Auswertung erfolgte in der früher beschriebenen Weise.

Die wichtigsten Untersuchungsergebnisse werden in Tabellen zusammengefaßt. Die quantitative Aminosäurenausscheidung im Harn und Stuhl erscheint im Abschnitt Versuchsergebnisse. Die bilanzmäßige Auswertung der Versuchsergebnisse wird im Rahmen der allgemeinen Beprechung der Gesamtergebnisse durchgeführt.

Versuchsergebnisse

1. Aminosäurenausscheidung im Harn und Stuhl bei mit Frauen- und Kuhmilch alternierend ernährten gesunden Säuglingen

Um für die vorliegenden Untersuchungen, die vorwiegend an Dystrophen durchgeführt wurden, einen vergleichbaren Maßstab zu haben, wurde zuerst die Aminosäurenausscheidung im Harn und Stuhl bei einigen gesunden Säuglingen bestimmt. 3 Säuglinge im Alter von 3—4 Monaten mit allen Kriterien der Gesundheit erhielten zuerst 3 Tage lang eine praktisch eiweißfreie Nahrung, bestehend aus 3% Mehlabkochung und 7% Nährzucker. Danach erhielt jedes Kind 7 Tage Frauenmilch und nach erneuter eiweißfreier Ernährung von 3 Tagen Dauer eine $\frac{2}{3}$ Kuhmilch mit 2% Mehlabkochung und 5% Nährzucker. Die ausgeschiedenen Aminosäuren pro Tag sind in den beiden folgenden Tabellen für Harn und Stuhl getrennt zusammengefaßt.

Alle folgenden Tabellen sind gleich aufgebaut. Die Aminosäuren erscheinen darin immer in gleicher Reihenfolge, die essentiellen zuerst genannt. Die Aminosäurenausscheidung wird nach Gesamtausscheidung und Ausscheidung der freien Form gegliedert. Es handelt sich immer um die Tagesausscheidung.

Tab. 1. Aminosäurenausscheidung im Harn bei alternierend mit Frauenmilch und $\frac{2}{3}$ Kuhmilch (Zusatz von 2% Mehlabkochung und 5% Nährzucker) ernährten gesunden Säuglingen.

Name der Aminosäure	Frauenmilch		Kuhmilch	
	Frei	Gesamt	Frei	Gesamt
	mg	mg	mg	mg
Valin	1,2	2,0	3,4	4,8
Leucin	2,0	2,4	4,0	4,0
Isoleucin	—	—	—	—
Phenylalanin	—	—	—	1,8
Methionin	—	—	—	—
Threonin	2,0	2,0	3,2	3,2
Lysin	1,0	1,0	2,4	2,8
Arginin	2,2	2,6	4,2	4,8
Histidin	4,0	4,0	4,8	4,8
Tryptophan	—	—	—	—
Gesamtmenge der essentiellen Aminosäuren	12,4	14,0	22,0	26,2

Glykokoll	8,4	14,2	16,4	24,6
Alanin	2,4	4,3	4,8	7,6
Tyrosin	1,0	2,2	2,2	2,2
Serin	—	—	3,6	4,4
Cystin	1,4	1,4	—	—
Asparaginsäure	3,4	4,6	6,2	8,9
Glutaminsäure	4,6	9,5	8,1	16,7
Prolin	—	—	—	—
Gesamtmenge der nicht-essentiellen Aminosäuren	21,2	36,2	41,3	67,2
Ges. Tagesausscheidung	33,6	50,2	63,3	93,4

Bei Betrachtung der Tabelle fällt auf, daß nicht alle Aminosäuren nachgewiesen werden konnten. Das Fehlen einer Aminosäure auf den Chromatogrammen ist jedoch kein Beweis dafür, daß diese Aminosäure nicht ausgeschieden wird. Wie bereits früher festgestellt, ist die Ninhydrinempfindlichkeit der einzelnen Aminosäuren verschieden und schwankt für die minimal nachweisbaren Mengen zwischen 0,25 und 3 %. Viele der in einem Harn- oder Stuhlchromatogramm nicht gefundenen Aminosäuren werden, da die Chromatogramme mit Quantitäten gleichen N-Gehaltes angesetzt wurden, nämlich 0,25 mg N. in Mengen ausgeschieden, die für die Methode unerschwinglich sind. Eine Steigerung der zu untersuchenden Harnmenge, um diese Aminosäuren auch noch zu erfassen, ist meistens nicht möglich. Die in größeren Mengen ausgeschiedenen Aminosäuren geben dann so große Farbflecke, daß Überlagerungen der Flecke eintreten, welche die Identifizierung und quantitative Auswertung unmöglich machen. Die hier geschilderten Schwierigkeiten gelten für alle Untersuchungen und werden nicht mehr besonders erwähnt.

Die in der Tabelle am Schluß gebrachte Summe der ausgeschiedenen Aminosäurenmengen ist durch den fehlenden Nachweis einzelner natürlich nur bedingt richtig. Die erhaltenen Zahlen zeigen, daß der gesunde Säugling bei Ernährung mit einer $\frac{1}{4}$ Kuhmilchmischung mehr Aminosäuren im Harn ausscheidet als bei Frauenmilchernährung. Das betrifft sowohl die Ausscheidung der essentiellen und nichtessentiellen Aminosäuren als auch die Gesamtausscheidung und die der freien Form. Ein Teil der Aminosäuren wird in gebundener Form ausgeschieden, so besonders Valin, Glykokoll, Alanin, Asparaginsäure und Glutaminsäure. Die Ausscheidung der nichtessentiellen Aminosäuren liegt bei beiden Ernährungsarten höher als die der essentiellen.

Tab. 2 zeigt die Aminosäurenausscheidung im Stuhl bei den gleichen gesunden Säuglingen.

Tab. 2. Aminosäurenausscheidung im Stuhl bei alternierend mit Frauenmilch und $\frac{1}{3}$ Kuhmilch (Zusatz von 2% Mehlabkochung und 5% Nährzucker) ernährten gesunden Säuglingen.

Name der Aminosäure	Frauenmilch		Kuhmilch	
	Frei mg	Gesamt mg	Frei mg	Gesamt mg
Valin	6,0	8,0	4,5	6,4
Leucin	7,5	8,4	4,5	4,5
Isoleucin	—	—	—	—
Phenylalanin	—	2,0	—	—
Methionin	1,2	1,2	—	—
Threonin	1,6	1,6	—	0,8
Lysin	1,2	1,4	0,4	1,0
Arginin	2,8	2,8	—	—
Histidin	4,0	4,0	4,0	4,0
Tryptophan	—	—	—	—
Gesamtmenge der essentiellen Aminosäuren	24,3	29,4	13,4	16,7
Glykokoll	4,0	4,2	1,4	3,6
Alanin	5,2	6,2	2,8	4,2
Tyrosin	1,0	1,0	—	—
Serin	2,0	2,4	—	—
Cystin	1,0	1,0	1,0	1,0
Asparaginsäure	2,6	2,6	1,5	2,6
Glutaminsäure	4,0	4,2	1,0	3,0
Prolin	—	—	—	—
Gesamtmenge der nicht- essentiellen Aminosäuren	19,8	21,6	7,7	14,4
Ges. Tagesausscheidung	44,1	51,0	21,1	31,1

Die Zahl der nachgewiesenen Aminosäuren im Stuhl ist bei Frauenmilchernährung größer als bei Ernährung mit $\frac{1}{3}$ Kuhmilch in der angegebenen Zubereitung. Bei beiden Ernährungsarten werden sowohl essentielle als auch nichtessentielle Aminosäuren ausgeschieden. Quantitativ übertrifft die Ausscheidung fast aller einzelnen Aminosäuren bei Frauenmilchernährung die Werte bei Kuhmilch. Auch die Gesamttagesausscheidung ist wesentlich größer. Im Stuhl werden bei beiden Ernährungsarten etwas mehr essentielle Aminosäuren ausgeschieden als nichtessentielle. Auffällig ist der besonders hohe Valin- und Leucingehalt im Stuhl bei Frauenmilchernährung. Der größte Teil der Aminosäuren wird bei Frauenmilchernährung in der freien Form ausgeschieden, während bei Ernährung mit $\frac{1}{3}$ Kuhmilch ein beträchtlicher Teil in Peptidform vorliegt.

Die bei gesunden Säuglingen mit alternierender Ernährung von Frauenmilch und $\frac{1}{3}$ Kuhmilch erhobenen Befunde zeigen, daß, an der Höhe der Aminosäurenausscheidung im Harn gemessen, das Eiweiß der Frau-

enmilch vom gesunden Säugling besser verwertet wird als das der Kuhmilch. Der gesunde Säugling scheidet unter Frauenmilchernährung weniger Aminosäuren im Harn aus als bei $\frac{1}{3}$ Kuhmilch. Das kann durch den höheren Eiweißgehalt der $\frac{1}{3}$ Kuhmilch bedingt sein, der auch bei dieser Milchverdünnung mit ungefähr 2,2% gegenüber den 1,5% der Frauenmilch noch deutlich höher liegt. Außerdem werden durch den anderen Aminosäureaufbau des Frauenmilch- und des Kuhmilchproteins die Aminosäuren in anderen Mengen und Verhältnissen angeboten. Der Unterschied in der Ausscheidung kann allein schon im wechselnden Angebot liegen. Bei zu geringem Angebot an nur einer essentiellen Aminosäure ändert sich die Verwertung der anderen im Körper und damit die Ausscheidung, auch wenn die Nahrung sonst in jeder Weise komplett ist. Man spricht daher von einem Minimumgesetz der Aminosäurenverwertung. Diese Beziehungen sollen in einem besonderen Abschnitt der Arbeit mit den Befunden bei Ernährung mit anderen Proteinen im Zusammenhang dargestellt werden.

Im Stuhl ist dagegen die Aminosäureausscheidung bei Frauenmilchernährung größer als bei Ernährung mit $\frac{1}{3}$ Kuhmilch. Entsprechend der Aminosäureausscheidung im Harn wäre auch hier eine größere Aminosäureausscheidung bei Ernährung mit Kuhmilch zu erwarten gewesen. Diese Befunde weisen darauf hin, daß im Stuhl die Aminosäureausscheidung nicht allein von der Art des zugefütterten Proteins beeinflusst wird.

Es muß nach einem Unterschied gesucht werden, der im Stuhl bei Ernährung mit Frauenmilch oder mit Kuhmilch in Erscheinung tritt. Signifikant wird die Darmflora durch die Ernährung mit Frauen- oder Kuhmilch beeinflusst. Es kann angenommen werden, daß die vermehrte Aminosäureausscheidung im Stuhl von mit Muttermilch ernährten Kindern mit der bei dieser Ernährungsart beobachteten *Bifidusflora* irgendwie in Beziehung steht. Es wurde deshalb bei den weiteren Untersuchungen auf die Art der Darmflora geachtet, die sich bei jeder Ernährung bildet, und auf die gleichzeitig gefundene Art der Aminosäureausscheidung.

2. Aminosäureausscheidung im Harn und Stuhl bei mit Frauenmilch und Kuhmilch alternierend ernährten dystrophischen Säuglingen

Für die Untersuchung der Aminosäureausscheidung im Harn und Stuhl bei dystrophischen Säuglingen wurden zuerst 5 Säuglinge alternierend in gleicher Weise wie die gesunden Säuglinge mit Frauenmilch und einer $\frac{1}{3}$ Kuhmilch mit 2% Mehlabkochung und 5% Nährzucker ernährt. Es wurde wieder eine dreitägige eiweißfreie Ernährung vor und zwischen den beiden 7 Tage dauernden Versuchen durchgeführt. Die Aminosäureausscheidung im Harn bei beiden Ernährungsarten wird zum Vergleich in Tab. 3 zusammengestellt.

Tab. 3. Aminosäureausscheidung im Harn bei alternierend mit Frauenmilch und $\frac{2}{3}$ Kuhmilch (Zusatz von 2% Mehlabkochung und 5% Nährzucker) ernährten dystrophischen Säuglingen.

Name der Aminosäure	Frauenmilch		Kuhmilch	
	Frei mg	Gesamt mg	Frei mg	Gesamt mg
Valin	1,6	2,4	1,3	2,0
Leucin	4,6	6,2	3,1	4,3
Isoleucin	—	—	—	—
Phenylalanin	1,1	1,1	0,8	1,0
Methionin	2,8	2,8	1,0	1,0
Threonin	1,4	2,4	2,1	2,8
Lysin	0,9	2,6	1,2	2,3
Arginin	3,2	3,8	2,4	2,6
Histidin	1,1	1,1	5,4	5,4
Tryptophan	—	—	0,9	0,9
Gesamtmenge der essentiellen Aminosäuren	16,7	22,4	18,2	22,4
Glykokoll	7,8	18,2	13,7	21,2
Alanin	4,7	7,4	3,6	5,3
Tyrosin	3,7	3,7	0,6	0,6
Serin	5,4	5,4	1,9	2,2
Cystin	1,1	2,4	2,2	2,2
Asparaginsäure	5,4	9,2	4,7	7,7
Glutaminsäure	9,6	19,6	7,6	13,1
Prolin	—	—	0,6	0,6
Gesamtmenge der nicht- essentiellen Aminosäuren	37,7	65,9	34,9	52,9
Ges. Tagesausscheidung	54,4	88,3	53,1	75,2

An Hand der errechneten Gesamttagesausscheidung der Aminosäuren ist zu erkennen, daß dystrophische Säuglinge bei der gleichen Ernährungsart ein unterschiedliches Verhalten gegenüber gesunden Säuglingen zeigen. Bei Frauenmilchernährung werden fast doppelt so große Aminosäuremengen ausgeschieden als bei gesunden Säuglingen. Die dystrophischen Säuglinge scheiden dagegen bei Kuhmilchernährung weniger Aminosäuren aus als die gesunden. Auch bei den dystrophischen Säuglingen überwiegt die Menge an ausgeschiedenen nichtessentiellen Aminosäuren die der essentiellen bei beiden Ernährungsarten und zwar um mehr als das Doppelte. Der Anteil der freien Form an der Gesamtausscheidung ist bei beiden Ernährungsarten etwa gleich.

Am meisten überrascht die Tatsache, daß die dystrophischen Säuglinge bei Frauenmilchernährung quantitativ mehr Aminosäuren im Harn ausscheiden als bei $\frac{2}{3}$ Kuhmilch, obwohl die Kuhmilchmischung, wie bereits erwähnt, einen höheren Eiweißgehalt aufweist als die Frauenmilch. In der

Besprechung der Ergebnisse sollen die Befunde noch bilanzmäßig im Verhältnis zur Aminosäureneinfuhr ausgewertet werden.

Im Stuhl fand sich die in der folgenden Tabelle zusammengefaßte Tagesausscheidung bei dystrophischen Säuglingen, die alternierend mit Frauenmilch und $\frac{2}{3}$ Kuhmilch (+ 2% Mehlabkochung und 5% Nährzucker) ernährt wurden.

Tab. 4. Aminosäureausscheidung im Stuhl bei alternierend mit Frauenmilch und $\frac{2}{3}$ Kuhmilch (Zusatz von 2% Mehlabkochung und 5% Nährzucker) ernährten dystrophischen Säuglingen.

Name der Aminosäure	Frauenmilch		Kuhmilch	
	Frei mg	Gesamt mg	Frei mg	Gesamt mg
Valin	6,0	7,8	4,5	6,0
Leucin	7,5	9,0	4,5	5,6
Isoleucin	—	—	—	—
Phenylalanin	—	—	—	—
Methionin	0,8	1,2	—	—
Threonin	1,2	1,2	—	1,0
Lysin	1,2	1,2	1,0	1,0
Arginin	2,0	2,2	—	1,4
Histidin	4,0	4,0	4,0	4,0
Tryptophan	—	—	—	—
Gesamtmenge der essentiellen Aminosäuren	22,7	26,6	14,0	19,0
Glykokoll	2,4	5,8	1,4	3,2
Alanin	5,2	6,2	2,8	3,6
Tyrosin	1,0	1,0	1,0	1,0
Serin	1,4	1,4	—	1,0
Cystin	1,0	1,0	1,0	1,0
Asparaginsäure	1,2	1,6	1,5	2,2
Glutaminsäure	3,2	3,8	1,0	2,6
Prolin	—	—	1,2	1,2
Gesamtmenge der nicht- essentiellen Aminosäuren	15,4	20,8	9,9	15,8
Ges. Tagesausscheidung	38,1	47,4	23,9	34,8

Ein Vergleich der Gesamttagesausscheidung an Aminosäuren im Stuhl mit den bei gesunden Säuglingen erhaltenen Werten (Tab. 2) zeigt, daß die Ausscheidung bei beiden Ernährungsarten etwa in der gleichen Größenordnung liegt. Die großen Unterschiede wie bei der Aminosäureausscheidung im Harn sind beim Vergleich von gesunden und dystrophischen Säuglingen nicht vorhanden.

Bei Frauenmilchernährung scheiden dystrophische Säuglinge ebenso wie gesunde Säuglinge mehr Aminosäuren im Stuhl aus als bei Ernährung mit

$\frac{3}{4}$ Kuhmilch mit Zusätzen. Auch die ausgeschiedenen Mengen sind größer. Wieder liegen bei Frauenmilchernährung die Aminosäuren in der Hauptsache in der freien Form vor, während bei Ernährung mit $\frac{3}{4}$ Kuhmilch + 2% Mehlabkochung und 5% Nährzucker ein großer Teil als Peptide ausgeschieden wird. Auch bei Dystrophen erscheinen bei beiden Ernährungsarten mehr essentielle Aminosäuren als nichtessentielle im Stuhl. Auffällig ist dabei wieder die relativ hohe Valin- und Leucinausscheidung.

Die bei der Untersuchung der Aminosäurenausscheidung im Harn von dystrophischen Säuglingen gefundene vermehrte Ausscheidung bei Frauenmilchernährung trotz niedrigerem Gesamteiweißgehalt in der Frauenmilch steht ganz im Gegensatz zu den Befunden bei gesunden Säuglingen. Es kann daraus nur der eine Schluß gezogen werden, daß das Eiweiß der Frauenmilch schlechter verwertet wird als das der $\frac{3}{4}$ Kuhmilch. Ob daran nur das vielleicht quantitativ zu geringe Angebot bestimmter Aminosäuren mit der Frauenmilch für den Dystrophen, der infolge seiner Verarmung an Körpereiweiß einen höheren Bedarf an einzelnen Aminosäuren haben dürfte, Schuld ist, soll die in einem späteren Abschnitt der Arbeit erfolgende bilanzmäßige Auswertung der Versuchsbefunde zeigen.

Im Stuhl war die Aminosäurenausscheidung ebenso wie bei gesunden Säuglingen mit Frauenmilchernährung größer als bei Ernährung mit $\frac{3}{4}$ Kuhmilch. Das gleiche Verhalten bei gesunden und dystrophischen Säuglingen trotz geradezu gegensätzlichen Verhaltens der Harnausscheidung an Aminosäuren weist erneut darauf hin, daß die Aminosäurenausscheidung im Stuhl von der Höhe und Art der Eiweißzufuhr mit der Nahrung relativ unabhängig ist. Der wesentliche Unterschied zwischen den Stühlen bei beiden Ernährungsarten bestand wieder in der unterschiedlichen Darmflora. Auch bei den dystrophischen Säuglingen hatte sich während der Ernährung mit Frauenmilch wieder eine reine Bifidusflora im Stuhl gebildet, während bei der Ernährung mit $\frac{3}{4}$ Kuhmilch mit den erwähnten Zusätzen im Stuhlausstrich eine Mischflora, bestehend aus grampositiven Kokken, vor allem aber aus Colibakterien vorhanden war.

Im allgemeinen werden vom Säugling bei künstlicher Ernährung größere Stuhlmengen ausgeschieden als bei Ernährung mit Muttermilch. Die größere Ausscheidung an Aminosäuren im Stuhl pro Tag bei Frauenmilchernährung trotz geringerer Stuhlquantität ist daher umso überraschender. Auf die Gewichtseinheit bezogen, ist der N-Gehalt im Frauenmilchstuhl größer als im Kuhmilchstuhl (Udall). Durch die größere Tagesstuhlmenge ist die Gesamt-N-Ausscheidung mit dem Kuhmilchstuhl jedoch größer. Die Aminosäurenausscheidung im Stuhl geht nach diesen Befunden nicht der Gesamt-N-Ausscheidung parallel.

In eigenen Untersuchungen konnte die Unabhängigkeit des Aminosäuregehaltes im Stuhl vom Gesamt-N bestätigt werden. Es wurde der N-Gehalt

im Gesamtstuhl und im wäßrigen Auszug, der zur Bestimmung der Aminosäuren hergestellt wurde, nach Kjeldhal bestimmt. Im Frauenmilchstuhl betrug der N-Gehalt im Durchschnitt bei 10 Untersuchungen 1,2 g%, im Kuhmilchstuhl bei gleicher Anzahl von Einzeluntersuchungen 0,7 g%. Auch im Auszug, der die freien Aminosäuren und Peptide enthält, lagen die N-Werte mit 216 mg% bei Frauenmilchstuhl gegenüber 110 mg% im Durchschnitt bei Kuhmilchstuhl höher. Bei Berechnung des Anteils am Gesamt-N zeigt es sich, daß der Filtrat-N (Aminosäuren-N) bei Frauenmilchstuhl 18% ausmacht, bei Kuhmilchstuhl dagegen nur 14,1%.

Der größere N-Gehalt im Frauenmilchstuhl gegenüber dem bei Kuhmilchernährung liegt nicht an der verschiedenen Bakterienflora, wie die folgenden Untersuchungen zeigen. Es wurden Reinkulturen von *Lactobazillus bifidus* (*Thermobakterium bifidum*)*, Enterokokken, *Bacterium coli commune* und von *Dyspepsiecoli* 0:111 eine Stunde lang bei 3000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert und vom Bakteriensatz äquivalente Mengen auf ihren N-Gehalt untersucht. Der N-Gehalt der verschiedenen Bakterienarten war etwa gleich. Bei *Bacterium bifidum* enthielt 2 g Bakterienzentrifugat 0,92 g% Eiweiß, bei Enterokokken 0,92,5 g%, bei *Bacterium coli commune* 0,92 g% und bei *Dyspepsiecoli* 0:111 0,91 g%. Die Leibessubstanz der erwähnten Bakterien weist also nach diesen Untersuchungen einen etwa gleichen Eiweißgehalt auf.

Wenn die Art der Darmflora wirklich die Aminosäureausscheidung im Stuhl bestimmt, müßte eine Umstellung der Darmflora auch eine Änderung der Aminosäuren im Stuhl zur Folge haben. Es gelingt heute mit verschiedenen Methoden auch bei künstlich ernährten Säuglingen eine Bifidusflora im Darm zu erzeugen. Die Grundlagen dafür schufen die Arbeiten Adams [1] über den Verwendungsstoffwechsel der Darmbakterien und seine ersten erfolgreichen Versuche, die Bifidusflora künstlich zu erzeugen. Die früheren, besonders von Bessau fortgesetzten Versuche führten zur Schaffung mehrerer bifidogener Nahrungsgemische. Ihre Verwendung für die Ernährung aller Säuglinge war aber nicht möglich, weil diese Nahrungen größere Mengen an Milchzucker enthielten, die erfahrungsgemäß leicht Durchfall erzeugen. Erst die Verwendung von Dextringemischen (Adams [3]) statt kristallinem Zucker und der Zusatz eines von Adams [4] gefundenen „Bifidum-Wuchsstoffes“ ergab eine neue Versuchsbasis für die Verwendung bei allen Säuglingen, da aus Dextrinen im Darm leicht die ebenfalls von *Bacterium bifidum* verwertbare Maltose entsteht.

Bei der Erforschung des bifidogenen Prinzips wurde weiter vermutet, daß bestimmte Faktoren die Entstehung der Bifidusflora im Darm begünstigen.

*) Das internationale Schrifttum spricht von „*Lactobazillus bifidus*“, während einige besondere Sachkenner auf bakteriologischem Gebiet, wie z. B. Adams, Baumgärtner, R. Müller u. a. lieber die Bezeichnung „*Thermobacterium bifidum*“ gebrauchen.

Als erste Beobachtung in dieser Reihe muß die von *Blau rock* gefundene Tatsache gewertet werden, daß die Aminosäure *Cystin* das Wachstum von *Bifidumbakterien* fördert. *Petuely* und *Kristen* glauben einen weiteren Faktor aus *Mekonium* und *Frauenmilchstuhl* sowie aus frischer *Frauenmilch* isoliert zu haben. Über die chemische Natur dieses „*Bifidus-Faktors*“ bestehen jedoch keine näheren Angaben. Der gefundene und isolierte Faktor soll den Darm des Säuglings erst zur Bildung des eigentlichen „*Bifidusfaktors*“ anregen.

Kuhn und *György* fanden einen weiteren Faktor, der in *Frauenmilch*, in geringen Mengen auch in *Kuhmilch*, in *Mekonium*, menschlichem *Speichel*, *Sperma*, *Amnionflüssigkeit* u. a. vorkommt. Die höchsten Aktivitäten davon wiesen in absteigender Reihenfolge *Frauenmilchcolostrum*, *Rattenmilchcolostrum*, *Frauenmilch*, *Rattenmilch* und *Kuhmilchcolostrum* auf (*György*, *Kuhn*, *Rose* und *Zilliken*). Es gelang auch, diesen Faktor in kristalliner Form darzustellen und ihn als *Galaktose-Acetylglukosamin* zu bestimmen. Die gleiche chemische Substanz ist auch in der menschlichen *Blutgruppensubstanz AB* enthalten. Für die praktische Säuglingsernährung besitzt dieser Faktor aber keine Bedeutung, da er nur von einer besonderen degenerativen Mutante des *Thermobacterium bifidum*, der sogenannten *Penn-Mutante*, benötigt wird. Diese unterscheidet sich weiter von den normalen *Bifidumarten* dadurch, daß sie nur mit *Lactose* als *Kohlenhydrat* wächst, während die andern bekannten Stämme auch *Maltose* verwerten (*György*, *Norris* und *Rose*).

Gyllenberg, *Rossander* und *Roine* fanden in neueren Untersuchungen, daß manche *Bifidumstämme* *Strepogenin* als Wachstumsfaktor benötigen. Bevor es aber nicht gelingt, den *Strepogenineffekt* näher zu erforschen und diesen Faktor chemisch zu definieren, wird die Frage, ob es sich beim *Strepogenin* um einen essentiellen Wachstumsfaktor für *Thermobacterium bifidum* handelt oder ob eine darin enthaltene Aminosäure dafür verantwortlich ist, — *Strepogenin* ist bekanntlich ein *Polypeptid* —, nicht zu klären sein.

Adam [4] gelang es einen das Wachstum von *Thermobacterium bifidum* fördernden Wuchsstoff zu finden, der die Entstehung einer *Bifidusflora* beim darmgesunden Kind mit großer Sicherheit bewirkt. Er hält diesen Faktor für einen ganz spezifischen Nährstoff, aber nicht für ein Vitamin.

Es gelingt also, mit *Kuhmilchmischungen* und bestimmten Zusätzen, die *Darmflora* des Brustkindes künstlich zu erzeugen, obwohl die reine Verdauungsarbeit und die *Darmsaftsekretion* unverändert bleiben. Es erschien daher aufschlußreich festzustellen, wie sich die Aminosäurenausscheidung im Stuhl bei Säuglingen verhält, bei denen sich unter einer künstlichen bifidogenen Nahrung eine *Bifidusflora* aus einer *Mischflora* im Stuhl entwickelt.

Es wurden deshalb einige mit $\frac{2}{3}$ Kuhmilch und 2% Mehlabkochung sowie 5% Nährzucker ernährte Säuglinge mit Mischflora im Stuhlausstrich auf das von Adam [4] entwickelte bifidogene Nahrungsgemisch „Lactana“, das eine $\frac{2}{3}$ Milchsäuremilch mit 10% Dexamyl (Töpfer), Cystin und Bifidumwuchsstoff darstellt, umgesetzt. Bei allen untersuchten Säuglingen bildete sich nach der Umsetzung im Stuhl eine *Bifidusflora*. Auch die Aminosäureausscheidung im Stuhl änderte sich bei den untersuchten dystrophischen Säuglingen, wie Tab. 5 zeigt.

Tab. 5. Aminosäureausscheidung im Stuhl bei alternierend mit $\frac{2}{3}$ Kuhmilch (2% Mehlabkochung und 5% Nährzucker) und Lactana ernährten dystrophischen Säuglingen.

Name der Aminosäure	$\frac{2}{3}$ Kuhmilch		Lactana	
	Frei	Gesamt	Frei	Gesamt
	mg	mg	mg	mg
Valin	4,5	6,0	6,0	7,0
Leucin	4,5	5,6	8,2	8,2
Isoleucin	—	—	—	—
Phenylalanin	—	—	—	—
Methionin	—	—	—	1,0
Threonin	—	1,0	1,0	1,0
Lysin	1,0	1,0	0,8	1,0
Arginin	—	1,4	3,0	3,2
Histidin	4,0	4,0	3,2	3,2
Tryptophan	—	—	1,0	—
Gesamtmenge der essentiellen Aminosäuren	14,0	19,0	22,2	24,6
Glykokoll	1,4	3,2	2,8	3,2
Alanin	2,8	3,6	4,0	4,5
Tyrosin	1,0	1,0	—	1,0
Serin	—	1,0	2,0	2,0
Cystin	1,0	1,0	—	—
Asparaginsäure	1,5	2,2	3,2	3,8
Glutaminsäure	1,0	2,6	3,0	4,2
Prolin	1,2	1,2	—	1,2
Gesamtmenge der nicht-essentiellen Aminosäuren	9,9	15,8	15,0	19,9
Ges. Tagesausscheidung	23,9	34,8	37,2	44,5

Die tabellarische Übersicht zeigt, daß bei den gleichen Säuglingen die Aminosäureausscheidung im Stuhl anders wird, wenn sie von einer $\frac{2}{3}$ Kuhmilch mit 2% Mehlabkochung auf das bifidogene Nahrungsgemisch Lactana umgesetzt werden. Die Aminosäurezusammensetzung des Stuhles hat sich den Verhältnissen genähert, die bei Frauenmilchernährung beobachtet wurden. Die ausgeschiedenen Mengen liegen in der gleichen Größenordnung wie bei Frauenmilchernährung. Wieder liegt ein größerer Teil der Aminosäuren in freier Form vor. Diese Befunde lassen im Zusam-

menhang mit den andern Beobachtungen nur den Schluß zu, daß die Art der Darmflora das Aminosäurenspektrum und die Höhe der Ausscheidung bestimmt.

Die beobachteten Kinder nahmen während der Ernährung mit Lactana besser zu als vorher. Die durchschnittliche tägliche Gewichtszunahme betrug bei Ernährung mit Lactana 22,3 g, bei der Kuhmilchmischung 15,8 g.

Diese Beobachtung legt die Vermutung nahe, daß bei Lactana die Verwertung der Aminosäuren aus dem Nahrungseiweiß besser sei als bei Ernährung mit $\frac{1}{2}$ Kuhmilch und den erwähnten Zusätzen. Der Eiweißgehalt war bei beiden Nahrungen gleich, denn die Milchgrundlage von Lactana ist ebenfalls eine $\frac{1}{2}$ Milch.

In Tab. 6 wird die Aminosäurenausscheidung im Harn der gleichen Kinder bei alternierender Ernährung mit $\frac{1}{2}$ Kuhmilch + 5% Nährzucker und 2% Mehlabkochung und Lactana verglichen.

Tab. 6. Aminosäurenausscheidung im Harn bei alternierend mit $\frac{1}{2}$ Kuhmilch und Lactana ernährten dystrophischen Säuglingen.

Name der Aminosäure	$\frac{1}{2}$ Kuhmilch		Lactana	
	Frei	Gesamt	Frei	Gesamt
	mg	mg	mg	mg
Valin	1,3	2,0	1,0	1,6
Leucin	3,1	4,3	4,0	4,2
Isoleucin	—	—	—	—
Phenylalanin	0,8	1,0	1,0	1,0
Methionin	1,0	1,0	—	—
Threonin	2,1	2,8	3,0	3,0
Lysin	1,2	2,3	2,0	3,6
Arginin	2,4	2,6	1,0	1,4
Histidin	5,4	5,4	4,0	4,0
Tryptophan	0,9	0,9	—	—
Gesamtmenge der essentiellen Aminosäuren	18,2	22,3	16,0	18,8
Glykokoll	13,7	21,2	14,0	19,5
Alanin	3,6	5,3	6,2	7,6
Tyrosin	0,6	0,6	—	—
Serin	1,9	2,2	1,4	2,8
Cystin	2,2	2,2	—	—
Asparaginsäure	4,7	7,7	6,2	6,8
Glutaminsäure	7,6	13,1	9,2	16,6
Prolin	0,6	0,6	—	—
Gesamtmenge der nicht-essentiellen Aminosäuren	34,9	52,9	37,0	53,3
Ges. Tagesausscheidung	53,1	75,2	53,0	72,1

Die Zusammenstellung zeigt, daß bei Ernährung mit „Lactana“ etwas weniger Aminosäuren im Harn ausgeschieden werden als bei Ernährung mit $\frac{1}{2}$ Kuhmilch (2% Mehlabkochung und 5% Nährzucker). In bezug auf die

Gesamttagesausscheidung sind die Unterschiede jedoch nur klein. Dagegen ist die Ausscheidung der essentiellen Aminosäuren bei Ernährung mit Lactana doch deutlich geringer.

Über weitere aus diesen Befunden sich ergebende Fragen wird in Zusammenhang mit später geschilderten Versuchen über den Aminosäurenstoffwechsel einiger Darmbakterien in einem besonderen Abschnitt der Arbeit berichtet.

3. Aminosäurenausscheidung im Harn und Stuhl bei mit verschiedenen Eiweißen ernährten dystrophischen Säuglingen

a) Casein und Lactalbumin

Nachdem bei den bisherigen Untersuchungen gefunden wurde, daß die Aminosäurenausscheidung im Harn und Stuhl bei Ernährung mit Frauenmilch und Kuhmilch im Säuglingsalter verschieden ist, wurden noch einige für die Säuglingsernährung praktisch wichtige Proteine in gleichen Versuchen geprüft. Alle weiteren Untersuchungen wurden an dystrophischen Säuglingen durchgeführt.

Als erstes wurden die beiden in der Kuhmilch vorkommenden Proteinfractionen Casein und Lactalbumin geprüft. Für die praktische Ernährung sind die weiter noch in der Milch vorkommenden Globulinfractionen ohne Bedeutung.

Casein ist kein homogener Eiweißkörper. Durch Elektrophorese kann es in 3 Fractionen zerlegt werden, deren Aminosäurezusammensetzung verschieden ist. Casein aus Frauenmilch und Kuhmilch verhält sich elektrophoretisch verschieden, obwohl die Aminosäurezusammensetzung ähnlich ist. Bei den Untersuchungen konnte nur Casein aus Kuhmilch geprüft werden, da Frauenmilch zur Isolierung der Eiweißfractionen nicht in genügenden Mengen zur Verfügung stand.

Das Casein wurde durch Einstellen auf pH 4,7 mit konzentrierter Milchsäure in der Kälte (+ 4° C) ausgefällt. Bei der nachfolgenden Erwärmung zeigte sich dann eine besonders feine Gerinnung. Zur Trennung von der Molke wurde die geronnene Milch in einen dichten Leinenbeutel gefüllt und in einer Fruchtpresse ausgepreßt. Der nach dem Auspressen erhaltene Caseinquark enthielt noch eine gewisse Menge Molke. Der reine Eiweißanteil, der durch Bestimmung der Trockensubstanz jedesmal ermittelt wurde, betrug im Durchschnitt 40%.

Lactalbumin ist ebenfalls kein homogener Eiweißkörper. Den Hauptbestandteil bildet das β -Lactoglobulin. Die Aminosäurezusammensetzung von Lactalbumin aus Frauenmilch und Kuhmilch ist ebenfalls sehr ähnlich (Williamson).

Lactalbumin wurde in lyophiler Form nach einem patentierten Verfahren von Adam hergestellt. Molke wurde durch Alkali auf einen pH von 7—7,5 eingestellt und auf 100° C erhitzt. Nach anschließender schneller Ab-

kühlung wurde mit Milchsäure der isoelektrische Punkt des Lactalbumin von pH 6 eingestellt. Dabei fiel das Lactalbumin in lyophilem Zustand aus und wurde dann abfiltriert. Der so gewonnene Molkenquark enthielt noch große Mengen Wasser, so daß immer eine Bestimmung der Trockensubstanz vor der weiteren Verwendung durchgeführt wurde.

Die von beiden Proteinen hergestellte Versuchsnahrung enthielt das Eiweiß in 2½ % Konzentration mit Zusatz von 2 % Mehlabkochung und 5 % Nährzucker. Außerdem wurde 2 % Butterfett und ⅓ Molke zugegeben. Die Versuchsnahrungen wurden nach einer dreitägigen, vorher beschriebenen eiweißfreien Ernährung an 3 dystrophische Säuglinge im Alter von 4—5 Monaten alternierend je 7 Tage lang verfüttert und täglich die Aminosäurenausscheidung im Gesamtharn und -stuhl untersucht. Zwischen den beiden Versuchen wurde wieder eine eiweißfreie Ernährung 3 Tage lang durchgeführt.

Die Aminosäurentagesausscheidung im Harn bei den beiden Ernährungsarten wird in Tab. 7 zusammengestellt.

Tab. 7. Aminosäurenausscheidung im Harn bei alternierend mit Casein und Lactalbumin (Zusatz von 2 % Mehlabkochung, 5 % Nährzucker und 2 % Fett) ernährten dystrophischen Säuglingen.

Name der Aminosäure	Casein		Lactalbumin	
	Frei mg	Gesamt mg	Frei mg	Gesamt mg
Valin	2,2	3,9	4,0	4,0
Leucin	2,8	3,2	3,6	3,6
Isoleucin	—	—	—	—
Phenylalanin	—	—	—	—
Methionin	—	—	—	—
Threonin	—	2,2	—	—
Lysin	1,6	2,2	—	—
Arginin	2,3	2,3	2,7	4,0
Histidin	6,6	6,6	—	—
Tryptophan	—	—	—	—
Gesamtmenge der essentiellen Aminosäuren	15,5	20,4	10,7	12,3
Glykokoll	11,9	21,2	13,1	19,8
Alanin	3,5	5,4	4,2	5,6
Tyrosin	—	—	—	—
Serin	—	—	1,1	4,1
Cystin	—	—	—	3,2
Asparaginsäure	2,8	5,9	3,1	5,2
Glutaminsäure	6,7	16,1	9,0	14,3
Prolin	—	—	—	—
Gesamtmenge der nicht-essentiellen Aminosäuren	24,9	48,6	30,5	52,2
Ges. Tagesausscheidung	40,4	69,0	41,2	64,5

Wie die Tabelle zeigt, werden auch bei diesen untersuchten Proteinen im alternierenden Ernährungsversuch jeweils andere Aminosäuren in verschiedenen Quantitäten im Harn konstant ausgeschieden. Die Ausscheidung der essentiellen Aminosäuren ist bei beiden Ernährungsarten geringer als die der nichtessentiellen. Glykokoll und Glutaminsäure stellen quantitativ den Hauptanteil der Aminosäuren im Harn bei beiden Nahrungen. Der Anteil der freien Aminosäuren an der Gesamtausscheidung liegt bei beiden Eiweißarten etwas über 50%. Während der Ernährung mit Lactalbumin wurden weniger essentielle Aminosäuren ausgeschieden als bei Casein. Die Ausscheidung der nichtessentiellen Aminosäuren liegt mengenmäßig bei den Proteinarten in der gleichen Größenordnung. Infolge der geringeren Ausscheidung an essentiellen Aminosäuren bei Lactalbuminernährung ist die Gesamtausscheidung etwas geringer als bei Casein.

Ein direkter Vergleich mit der Aminosäurenausscheidung bei Frauen- und Kuhmilchernährung der vorher untersuchten dystrophischen Säuglinge kann nicht durchgeführt werden, da bei diesen und den folgenden Versuchen andere Säuglinge untersucht werden mußten. Die individuellen Unterschiede in der Aminosäurenausscheidung im Harn machen einen direkten Vergleich zwischen verschiedenen Versuchspersonen schwer. In einem später folgenden Abschnitt der Arbeit wird aber die Ausscheidung im Verhältnis zur Aminosäurenaufnahme bei der Ernährung mit allen untersuchten Proteinarten verglichen.

In Tab. 8 ist die Aminosäurenausscheidung im Stuhl bei Ernährung mit Casein und Lactalbumin als Nahrungseiweiß zusammengefaßt.

Die Gesamtaminosäurenausscheidung im Stuhl ist bei Ernährung mit Casein und Lactalbumin als Eiweißquelle quantitativ etwas größer als bei Ernährung mit $\frac{1}{2}$ Kuhmilch, wenn man die Werte bei dystrophischen Säuglingen vergleicht. Ursache dafür können individuelle Unterschiede in der Aminosäurenausscheidung sein. Der Anteil der essentiellen und nichtessentiellen Aminosäuren an der Gesamtausscheidung ist bei diesen Versuchen etwa gleich. Bei Lactalbumin als Nahrungseiweiß ist die Aminosäurenausscheidung im Stuhl etwas größer als bei Casein. Auch der Anteil der freien Form an der Gesamtausscheidung liegt etwas höher.

Bei Caseinernährung bildete sich im Stuhl, wie durch Ausstriche festgestellt wurde, eine Mischflora mit reichlich gramnegativen Keimen. Mit Lactalbumin als Nahrungseiweiß herrschten bei sonst gleichen Zusätzen im Stuhlausstrich grampositive Keime vor, die morphologisch vorzugsweise Kokken waren.

Nach diesen Untersuchungen scheiden dystrophische Säuglinge bei Ernährung mit Casein mehr Aminosäuren im Harn aus als bei Ernährung mit

Tab. 8. Aminosäurenausscheidung im Stuhl bei alternierender Ernährung mit Casein und Lactalbumin (Zusatz von 2% Mehlabkochung, 5% Nährzucker und 2% Fett) bei dystrophischen Säuglingen.

Name der Aminosäure	Casein		Lactalbumin	
	Frei mg	Gesamt mg	Frei mg	Gesamt mg
Valin	4,2	4,8	3,8	3,8
Leucin	3,3	5,9	5,0	5,0
Isoleucin	—	—	—	—
Phenylalanin	2,1	2,5	—	—
Methionin	—	—	2,4	2,4
Threonin	—	—	—	—
Lysin	2,9	2,9	3,9	3,9
Arginin	—	—	—	—
Histidin	2,6	2,6	3,7	3,7
Tryptophan	—	—	1,2	1,2
Gesamtmenge der essentiellen Aminosäuren	15,1	18,7	20,0	20,0
Glykokoll	2,4	4,1	4,4	6,0
Alanin	2,1	2,4	2,9	2,9
Tyrosin	—	—	1,0	1,0
Serin	2,7	3,5	2,7	2,7
Cystin	—	—	—	—
Asparaginsäure	1,5	4,0	3,1	5,1
Glutaminsäure	2,6	5,2	3,0	5,8
Prolin	—	—	—	—
Gesamtmenge der nicht-essentiellen Aminosäuren	11,3	19,2	17,1	23,5
Ges. Tagesausscheidung	26,4	37,9	37,1	43,5

Lactalbumin, wenn beide Eiweiße in gleicher Konzentration und mit gleichen Zusätzen an Kohlenhydraten und Fetten alternierend verfüttert werden. Besonders die Ausscheidung der essentiellen Aminosäuren ist bei Lactalbumin als Nahrungseiweiß geringer als bei Casein. An diesen Unterschieden kann wieder das unterschiedliche Aminosäurenangebot Schuld sein. Diese Berechnungen werden in Zusammenhang mit den andern Untersuchungen bei der Auswertung der Versuchsergebnisse besprochen.

Es wurde weiter erwähnt, daß die Unterschiede in der Aminosäurenausscheidung im Stuhl schon durch die andersartige Darmflora bedingt sein kann. Die bei Ernährung mit Lactalbumin sich bildende grampositive Kokkenflora weist im Stoffwechsel eine gewisse Verwandtschaft mit der *Bifidusflora* auf, wie es in weiteren Untersuchungen mit Bakterienreinkulturen gezeigt werden konnte. Diese Fragen sollen später im Zusammenhang im Kapitel über die biochemischen Leistungen der Darmbakterien besprochen werden.

Da die Ernährungsversuche mit Casein und Lactalbumin als alleiniger Eiweißquelle in der Nahrung unterschiedliche Aminosäureausscheidungen im Harn und Stuhl ergaben, und auch die Ausscheidung anders war als bei $\frac{2}{3}$ Kuhmilch, wurde noch die Aminosäureausscheidung im Harn und Stuhl bei Ernährung von dystrophischen Säuglingen mit einer Casein-Lactalbuminmischung geprüft. Es wurde eine Mischung von 1,2% Lactalbumin und 0,6% Casein hergestellt, die also das gleiche Verhältnis der beiden Proteine wie in der Frauenmilch aufwies. Als Zusatz wurde wieder 2% Mehlabkochung, 5% Nährzucker und 2% Fett gegeben. Der Aminosäuregehalt einer solchen Nahrungsmischung im Verhältnis zur Frauenmilch ist in Tab. 9 nach einer Berechnung von Adam [3] auf Grund der Angaben von Williamson aufgeführt.

Tab. 9. Aminosäuregehalt einer Mischung von 1,2% Lactalbumin und 0,6% Casein im Verhältnis zur Frauenmilch.

Name der Aminosäure	Frauenmilch	Alb.-Casein- gemisch	Differenz gegen- über Frauenmilch
	g %	g %	%
Valin	0,066	0,081	+ 23
Leucin	0,228	0,301	+ 32
Isoleucin	0,075	0,083	+ 10
Phenylalanin	0,077	0,088	+ 14
Methionin	0,029	0,048	+ 65
Threonin	0,063	0,081	+ 28
Lysin	0,094	0,112	+ 19
Arginin	0,067	0,067	0
Histidin	0,025	0,029	+ 16
Tryptophan	0,031	0,034	+ 9
Glykokoll	0,000	0,002	+ 2
Alanin	0,035	0,046	+ 31
Tyrosin	0,073	0,076	+ 4
Serin	0,069	0,079	+ 14
Cystin	0,041	0,041	0
Asparaginsäure	0,116	0,143	+ 23
Glutaminsäure	0,230	0,301	+ 31
Prolin	0,080	0,098	+ 22
Ges. Proteingehalt	1,5	1,8	0,3

Bei dieser Lactalbumin-Caseinmischung werden alle Aminosäuren in größeren Mengen angeboten als mit der Frauenmilch, nur der Cystin- und Arginingehalt ist gleich.

Drei dystrophische Säuglinge im Alter von 4—5 Monaten und mit Körpergewichten um 5000 g erhielten nach einer 3 Tage dauernden eiweißfreien Ernährung, die bereits früher näher beschrieben wurde, ein Nahrungsgemisch, bestehend aus 1,2% Lactalbumin, 0,6% Casein, 2% Mehlabkochung, 5% Nährzucker, 2% Fett und $\frac{1}{2}$ Molke, für die Dauer von

7 Tagen. Die folgende Tabelle unterrichtet über die Tagesaminosäurenausscheidung im Harn und Stuhl (Durchschnittswerte) bei dieser Ernährung. Ein alternierender Ernährungsversuch mit einer anderen Nahrung wurde in diesem Falle nicht durchgeführt. Der Vergleich mit der $\frac{1}{2}$ Kuhmilch ist wegen des unterschiedlichen Eiweißgehaltes schwierig. Es bestand auch keine Möglichkeit mit der Ausscheidung bei Frauenmilchernährung zu vergleichen, da diese für die gesamten Versuchsreihen nur in sehr begrenzten Mengen zur Verfügung stand.

Tab. 10. Aminosäurenausscheidung im Harn und Stuhl bei mit einem Lactalbumin-Caseingemisch ernährten dystrophischen Säuglingen.

Name der Aminosäure	Harn		Stuhl	
	Frei mg	Gesamt mg	Frei mg	Gesamt mg
Valin	1,0	2,0	7,4	8,2
Leucin	2,0	2,0	8,0	8,0
Isoleucin	—	—	—	—
Phenylalanin	—	—	—	—
Methionin	—	—	2,0	2,0
Threonin	2,0	2,0	—	1,6
Lysin	2,0	2,0	1,0	1,0
Arginin	2,2	2,6	1,0	2,0
Histidin	4,0	4,0	2,0	2,0
Tryptophan	—	—	—	—
Gesamtmenge der essentiellen Aminosäuren	13,2	14,6	21,4	24,8
Glykokoll	10,2	15,6	4,0	4,6
Alanin	3,6	5,2	2,6	3,0
Tyrosin	—	1,2	1,0	1,0
Serin	1,0	3,0	1,0	2,0
Cystin	—	—	—	—
Asparaginsäure	3,8	4,0	2,0	2,6
Glutaminsäure	4,2	10,8	3,0	3,0
Prolin	—	—	—	—
Gesamtmenge der nicht- essentiellen Aminosäuren	22,8	39,8	13,6	16,2
Ges. Tagesausscheidung	36,0	54,4	35,0	41,0

Die Gesamtaminosäurenausscheidung im Harn ist bei Ernährung mit den einzelnen Milcheiweißfraktionen im Verhältnis zu den bisher untersuchten Proteinarten verhältnismäßig gering. Sie liegt etwa in der gleichen Größenordnung wie die Ausscheidung von gesunden Säuglingen bei Ernährung mit Frauenmilch. Dieser würde sie auch in ihrem Gesamteiweißgehalt der Nahrung ungefähr entsprechen. Gegenüber den bei Frauenmilchernährung von Dystrophikern beobachteten Ausscheidungswerten sind die bei Ernährung mit dem Lactalbumin-Caseingemisch beobachteten

Werte nur gering. Dieser Befund würde für eine gute Verwertung dieses Nahrungsgemisches bei dystrophischen Säuglingen sprechen. Diese Frage soll später wieder in Zusammenhang in einem anderen Kapitel erörtert werden.

Die Aminosäurenausscheidung im Stuhl liegt bei Ernährung mit dem Lactalbumin-Caseingemisch etwa zwischen den bei Frauenmilch und bei $\frac{1}{2}$ Kuhmilchernährung beobachteten Werten. Nach mehrtägigen Gaben dieses Nahrungsgemisches hatte sich im Stuhl eine meist aus Kokken bestehende, vorwiegend grampositive Flora gebildet. Ähnlich wie bei den Versuchen mit reinem Lactalbumin lagen die Aminosäuren meist in freier Form vor. Auch die Ausscheidung der essentiellen Aminosäuren übertraf die der nichtessentiellen.

b) Proteinhydrolysate

Während der letzten Jahre haben Aminosäurengemische in Form von Proteinhydrolysaten in der Säuglingsernährung, besonders in der Diätetik von Ernährungsstörungen immer breitere Verwendung gefunden. Für Säuglinge wurden Proteinhydrolysate als Zusatz zur Muttermilch bei der Frühgeborenenaufzucht empfohlen. Von besonderer Bedeutung war die Einführung von Aminosäuren-Dextringemischen zur Behandlung schwerer Ernährungsstörungen durch Adam [2]. Mit dieser Behandlung konnten Erfolge erzielt werden, die mit anderen Ernährungsmethoden bei diesen Erkrankungen nicht erreicht wurden (Ilgner und Thurauf).

Von den Proteinhydrolysaten sind die enzymatisch abgebauten besser verträglich als die Säurehydrolysate, da bei diesen einige Aminosäuren, besonders Tryptophan, durch die Hydrolyse zerstört werden. Die zerstörten Aminosäuren müssen den therapeutisch verwendeten Präparaten zugesetzt werden. Als ein Nachteil wird ferner angesehen, daß in den Säurehydrolysaten Peptide fehlen, während sie in den Fermenthydrolysaten noch 30% und mehr des Gesamt-N ausmachen.

Um die Aminosäurenausscheidung im Harn und Stuhl bei Ernährung mit Proteinhydrolysaten zu prüfen, wurden 2 dystrophische Säuglinge im Alter von 5 Monaten mit je einem enzymatisch abgebauten Eiweiß und einem Säurehydrolysat ernährt. Beide Hydrolysate waren aus Casein hergestellt. Sie wurden in 2 $\frac{1}{2}$ % Konzentration zusammen mit 10% Dexamyl (Töpfer) verfüttert. Die Nahrungen wurden je 7 Tage lang alternierend verfüttert.

Die Gesamtausscheidung und die Ausscheidung einzelner Aminosäuren im Harn ist gegenüber den bisher untersuchten Proteinarten relativ groß. Besonders die nichtessentiellen Aminosäuren Glykokoll, Alanin und Glutaminsäure werden in großen Mengen eliminiert. Die Gesamtausscheidung ist bei Ernährung mit Aminosäuren etwas geringer als mit Aminosäuren.

Bei beiden Proteinhydrolysaten überwiegt die Ausscheidung der nicht-essentiellen die der essentiellen Aminosäuren beträchtlich. Der Anteil der freien Aminosäuren an der Gesamtausscheidung ist bei beiden Ernährungsarten relativ gleich und bewegt sich in der bei Verfütterung anderer Proteinarten gesehenen Größenordnung.

Beim Vergleich der Tagesaminosäurenausscheidung im Stuhl mit den bisher untersuchten Proteinarten fällt auf, daß sie gegenüber den anderen Proteinen relativ hoch ist. Besonders Valin, Leucin, Asparaginsäure, Glutaminsäure und teilweise auch Histidin und Arginin werden in relativ großen Mengen im Stuhl ausgeschieden. Die Ausscheidung an essentiellen und nichtessentiellen Aminosäuren ist bei Ernährung mit Amino-vit etwa gleich, während bei Amino-trat die Ausscheidung der essentiellen überwiegt. Bei beiden Ernährungsarten liegt wieder die Hauptmenge der ausgeschiedenen Aminosäuren im Stuhl in freier Form vor.

Beim Gesamtüberblick über die Aminosäurenausscheidung bei Ernährung von dystrophischen Säuglingen mit Proteinhydrolysaten fällt auf, daß sowohl im Urin als auch im Stuhl auffallend viel Aminosäuren in relativ großen Quantitäten ausgeschieden werden. Die Gesamtausscheidung übertraf alle Werte, die bei den anderen untersuchten Proteinarten beobachtet wurden. Dabei war besonders beachtenswert, daß bei dem fermentativ abgebauten Hydrolysat Amino-vit die Aminosäurenausscheidung im Harn etwas größer war als bei dem Säurehydrolysat Amino-trat. Nach den in der Einleitung dargelegten Überlegungen würde die relativ große Aminosäurenausscheidung im Harn bei Ernährung mit Proteinhydrolysaten für eine schlechte Verwertung durch den dystrophischen Säugling sprechen. Über die Aminosäurenausscheidung im Verhältnis zur Einfuhr bei der Ernährung mit Proteinhydrolysaten wird im Zusammenhang bei der Besprechung der Versuchsergebnisse berichtet werden.

Zu der relativ hohen Aminosäurenausscheidung im Stuhl bei Ernährung mit Proteinhydrolysaten ist zu bemerken, daß bei der in den Versuchen durchgeführten Ernährungsweise im Stuhlausstrich bei allen untersuchten Dystrophikern eine acidophile Darmflora konstant vorhanden war. Es ist wahrscheinlich, daß die große Aminosäurenausscheidung im Stuhl wie bei den anderen Versuchen mit der sich bildenden acidophilen Darmflora in Zusammenhang steht. Es ist jedoch weiter möglich, daß eine verminderte Resorption der Aminosäuren im Darm eintritt, wenn infolge eines Überangebotes eine kompetitive Hemmung bei der Resorption eintritt. Die Resorption von Aminosäuren im Darm erfordert die vorherige Phosphorylierung. Die dazu notwendigen energiereichen Phosphate stammen meist von Adenosintriphosphorsäure (ATP), die im Körper nur in begrenzten Mengen zur Verfügung steht. Bei der Spaltung durch Fermente im Darm

werden wahrscheinlich nur soviel Aminosäuren frei, wie Adenosintriphosphorsäure zur Verfügung steht. Weitere die Aminosäurenausscheidung im Stuhl betreffende Fragen werden im Kapitel über die biochemischen Leistungen der Darmbakterien besprochen.

c) Rinderserum und Kalbfleisch

Aus der Vielzahl der in der Ernährung des Menschen verwendeten Proteinarten wurden noch Rinderserum und Kalbfleisch im Ernährungsversuch geprüft, da beide Proteinarten in der Säuglingsernährung bereits Verwendung gefunden haben. Rinderserum soll für den Eiweißbedarf des Menschen eine günstige Aminosäurezusammensetzung besitzen. Es wurde von Gött und Ullrich zur oralen Behandlung von Säuglingsintoxikationen empfohlen, und zwar als alleinige Eiweißquelle oder als Zusatz zur Buttermilch. Reinlein und Geering konnten mit einem peptisch-tryptisch angedauten Rinderserum bei schweren akuten und chronischen Ernährungsstörungen gute Ernährungserfolge erzielen. Ferner zeigte die von ihnen hergestellte Nahrung eine deutliche antirachitische Wirkung. Nach Madden und Whipple sowie Linneweh sollen die Eiweißkörper des Rinderserums die beste Eiweißquelle für Resynthesen menschlicher Körperproteine darstellen.

Auch Fleisch ist bei Säuglingen als Zulage zur Milchnahrung und als alleiniger Eiweißbestandteil der Nahrung verfüttert worden. Leverton und Clark gaben Kalbfleisch bei Säuglingen ab sechster Lebenswoche als Zulage zur Milch, und zwar in Mengen von 27 g täglich. Dadurch soll der Hämoglobinabfall der Säuglinge am Ende des ersten Trimenon vermieden werden und die Hämoglobin- und Erythrozytenneubildung besser gefördert werden als mit Milch allein. Wenn es mit Calcium, Phosphor, Kohlenhydraten und Vitaminen angereichert ist, soll Fleisch die Kuhmilch beim Säugling in bezug auf die Förderung von Wachstum und Knochenbildung und in bezug auf die N-Ausnutzung übertreffen (McQuarrie und Ziegler).

In weiteren Untersuchungen wurde der Einfluß von Ernährung mit Boviserin, einem keimfrei von gesunden Rindern gewonnenen Normalserum der Behringwerke, Marburg, und von Kalbfleisch in feinpürierter Form auf die Aminosäurenausscheidung im Harn und Stuhl geprüft. Das Fleisch wurde vor Darreichung bei einigen Versuchen durch den Fleischwolf gedreht, bei anderen im Turmix zerkleinert. Beide Eiweiße wurden in 2½ % Konzentration mit 2 % Mehlabkochung, 5 % Nährzucker und 2 % Fett und ½ Molke im alternierenden Ernährungsversuch je 7 Tage lang an 3 dystrophische Säuglinge verfüttert. Der N- und Eiweißgehalt in Boviserin wurde in jeder neuen Charge nach Kjeldhal bestimmt und der Berechnung der zu fütternden Menge zugrunde gelegt. Er betrug im Durchschnitt 6 g %.

Der Eiweißgehalt von Kalbfleisch wurde den Nahrungstabellen von Schall-Heisler entnommen.

Die Tagesausscheidung an Aminosäuren ist bei Ernährung mit Rinderserum wesentlich geringer als bei Kalbfleisch. Die dystrophischen Säuglinge scheiden bei Rinderserum etwa genau so viel Aminosäuren im Harn aus wie bei Ernährung mit $\frac{2}{3}$ Kuhmilch. Dagegen ist die Ausscheidung bei Ernährung mit Kalbfleisch fast genau so groß wie bei Verfütterung von Proteinhydrolysaten. Bei den Versuchen mit Rinderserum werden auffallend wenig essentielle Aminosäuren im Harn eliminiert. Glykokoll und Alanin machen den Hauptanteil der Aminosäuren im Harn bei dieser Ernährungsart aus.

Bei Ernährung mit Kalbfleisch werden außerordentlich viel essentielle Aminosäuren in freier Form ausgeschieden. Besonders auffällig sind die hohen Histidinwerte im Harn. Auch bei dieser Eiweißart stellen Glykokoll und Glutaminsäure neben Alanin den Hauptanteil der nichtessentiellen Aminosäuren im Harn.

Die Gesamttagesausscheidung an Aminosäuren im Stuhl ist bei Ernährung von Dystrophen mit Boviserin und Kalbfleisch etwa gleich. Auch im Stuhl scheiden dystrophische Säuglinge bei Ernährung mit Rinderserum relativ wenig essentielle Aminosäuren aus, während bei Kalbfleisch als Nahrungseiweiß essentielle Aminosäuren und nichtessentielle etwa den gleichen Anteil an der Gesamtausscheidung haben. Der Anteil der freien Form an der Gesamtausscheidung ist bei Rinderserum geringer als bei Kalbfleisch.

Bei der vorher geschilderten Ernährungsweise mit Boviserin als Nahrungseiweiß bildete sich im Stuhl der dystrophischen Säuglinge eine Mischflora mit etwa gleichem Anteil an grampositiven und gramnegativen Keimen, soweit das die Beurteilung im Stuhlausstrich zu sagen zuläßt. Die Stühle rochen meistens etwas fäkulent. Bei Ernährung mit Kalbfleisch in der angegebenen Weise entstand im Stuhl ebenfalls eine Mischflora, bei der der Anteil an grampositiven Keimen größer war. Die Stühle rochen meist säuerlich.

Nach den geschilderten Versuchen mit Rinderserum und Kalbfleisch bei dystrophischen Säuglingen kann im Hinblick auf die Beeinflussung der Aminosäurenausscheidung festgestellt werden, daß Rinderserum ein für die Ernährung dystrophischer Säuglinge gut geeignetes Eiweiß ist. Die Aminosäurenausscheidung im Harn lag etwa in der gleichen Größenordnung wie bei Ernährung mit Casein und Lactalbumin. Die Frage der Verwertung der mit diesem Eiweiß angebotenen Aminosäuren wird im Zusammenhang später behandelt werden.

Kalbfleisch als Nahrungseiweiß hatte jedoch eine deutlich vermehrte Aminosäurenausscheidung gegenüber anderen Proteinen zur Folge. Von

dystrophischen Säuglingen scheint es nach diesen Befunden nicht so gut als Nahrungseiweiß verwertet zu werden wie z. B. Rinderserum. Ursache dafür kann wieder das veränderte Aminosäurenangebot bei beiden Nahrungen sein.

Die Aminosäurenausscheidung im Stuhl bei Ernährung mit Boviserin und Kalbfleisch unterscheidet sich wenig von der, die bei Ernährung von Casein und Lactalbumin bei anderen dystrophischen Säuglingen unter sonst gleichen Ernährungsbedingungen beobachtet wurde. Bei beiden Nahrungen hatte sich eine Mischflora mit wechselndem Anteil von grampositiven und gramnegativen Keimen gebildet. Es wird erneut darauf hingewiesen, daß weitere die Aminosäurenausscheidung im Stuhl betreffenden Fragen zusammen mit den Untersuchungen über die biochemischen Leistungen der Darmbakterien besprochen werden.

4. Untersuchungen von Stuhlbakterien in Reinkulturen

Bei den Untersuchungen der Aminosäurenausscheidung im Stuhl konnte eine bemerkenswerte Beziehung zwischen Höhe der Ausscheidung und Art der Darmflora festgestellt werden. Zur Aufklärung der Beziehungen zwischen Aminosäurenausscheidung im Stuhl und Art der Darmflora wurden Reinkulturen von *Lactobazillus bifidus*, *Enterokokken*, *Bacterium coli commune* und *Dyspepsiecoli* Typ O 111, die alle aus Säuglingsstühlen gezüchtet wurden, auf ihren Aminosäuren- und Stickstoffgehalt untersucht. Um einheitliche Ausgangswerte zu haben, wurde zur Züchtung aller genannten Bakterien eine im gleichen Arbeitsgang hergestellte Peptonbouillon verwendet. Für die *Bifidusbakterien* mußten zur Schaffung anaerober Verhältnisse und zur Neutralisierung der gebildeten Säuren Koks- und Marmorstückchen der Bouillonkultur zugesetzt werden, und diese mit Paraffin luftdicht abgeschlossen werden. Als Kohlenhydrat wurde zu allen Kulturen *Lactose* zugesetzt. In der Peptonbouillon wurde vor Beimpfung mit den einzelnen Bakterienarten der Gesamtstickstoff, der N-Gehalt nach Trichloressigsäurefällung, beides nach *Kjeldhal*, und der Aminosäuregehalt papierchromatographisch bestimmt. Nach Beimpfung mit gleichen, abgewogenen Bakterienmengen wurden in den flüssigen Kulturen nach 36 Stunden Aufenthalt im Brutschrank die gleichen Untersuchungen durchgeführt.

Tab. 11 zeigt den Gesamt-N-Gehalt der Kulturen und den N-Gehalt nach Trichloressigsäurefällung (Filtrat-N) im Vergleich zur sterilen Peptonbouillon.

Die Erhöhung des Gesamtstickstoffgehaltes nach Beimpfung und Bebrütung der Kulturen ist durch die Bakterien bedingt. Im Filtrat-N nach Trichloressigsäurefällung befinden sich vor allen Dingen freie Aminosäuren und niedermolekulare Peptide.

Tab. 11. N-Gehalt und Filtrat-N der Kulturen verschiedener Bakterienarten.

	N-Gehalt mg %	Filtrat-N mg %
Peptonbouillon	242	132
Lactobazillus bifidus (Thermobacterium bifidum)	252	119
Enterokokken	250	119
Bacterium coli commune	247	102
Dyspepsiecoli Typ O 111	240	98

Aus der Tabelle ist bereits ersichtlich, daß in keiner Kultur ein Zuwachs des Filtrat-N, also der die Aminosäuren enthaltenden Fraktion, gegenüber der reinen Peptonbouillon eingetreten ist. Danach ist eine Neubildung von Aminosäuren durch einzelne Bakterienarten unwahrscheinlich. Die beobachtete unterschiedliche Abnahme gegenüber dem reinen Kulturmedium ist sicher dadurch bedingt, daß die Aminosäuren von den Bakterien für den eigenen Stoffwechselbedarf verwertet worden sind oder durch die Bakterien fermentativ zerstört wurden. Während die Abnahme in den Bifidus- und Enterokokkenkulturen nicht sehr groß ist, weisen die Colikulturen eine beträchtliche Erniedrigung des Filtrat-N auf.

Der Gehalt an Aminosäuren in den Kulturen und in der Bouillon wurde im Trichloressigsäurefiltrat bestimmt, und zwar der Anteil der freien Form sowie der Gesamtgehalt nach Hydrolyse. Die Papierchromatographie wurde eindimensional mit der früher zur Bestimmung im Stuhl verwendeten Butanol-Essigsäuremischung und zweidimensional mit Phenol und Lutidin in der bereits in den vorhergehenden Abschnitten geschilderten Weise durchgeführt. Auch die Hydrolyse erfolgte in gleicher Weise.

Tab. 12 bringt den Gehalt an freien Aminosäuren und den Gesamtgehalt nach Hydrolyse in den Bakterienkulturen und in der Peptonbouillon, angegeben in mg %.

Sie zeigt, daß der Gehalt an einzelnen Aminosäuren und der Gesamtgehalt, der aus allen nachgewiesenen Aminosäuren berechnet wurde, unterschiedlich ist. Eine Neubildung von Aminosäuren durch die untersuchten Bakterien ist in keinem Falle eingetreten, wenn man den Gehalt in den Kulturen mit dem der Bouillon vergleicht. Von allen untersuchten Bakterienarten sind Aminosäuren aus dem Kulturmedium für den eigenen Stoffwechsel verbraucht worden. Besonders die Kulturen von Bacterium coli commune und von Dyspepsiecoli O 111 zeigen eine beträchtliche Abnahme an einzelnen Aminosäuren. In den Kulturen von Lactobazillus bifidus (Thermobacterium bifidum) und in den Enterokokkenkulturen sind noch relativ viel freie Aminosäuren nachweisbar. Der vermehrte Verbrauch an Aminosäuren

durch die Colibakterien im Vergleich zu den anderen Bakterienarten kann einmal dadurch bedingt sein, daß Colibakterien einen höheren Eigenbedarf für einzelne Aminosäuren haben als andere Darmbakterien. Auch zwischen den Normalcoli und den für Säuglinge pathogenen *Dyspepsiecoli* bestehen Unterschiede im Verbrauch an Aminosäuren. Das steht im Einklang mit Untersuchungen von Schreier, der ebenfalls für die pathogenen Colitypen einen höheren Aminosäurenbedarf fand als für Normalcoli. Andererseits kann auch eine Zerstörung von Aminosäuren durch die in den Colibakterien vorhandenen decarboxylierenden Fermentsysteme eingetreten sein.

Tab. 12. Aminosäuregehalt der Kulturen verschiedener Bakterienarten.

Aminosäure	Bouillon		B. Bifidus		Enterokokken		Bact. Coli commune		Dyspepsiecoli	
	Frei mg ⁰ / ₀	Ges. mg ⁰ / ₀	Frei mg ⁰ / ₀	Ges. mg ⁰ / ₀	Frei mg ⁰ / ₀	Ges. mg ⁰ / ₀	Frei mg ⁰ / ₀	Ges. mg ⁰ / ₀	Frei mg ⁰ / ₀	Ges. mg ⁰ / ₀
Valin	4,0	6,0	2,0	4,0	2,0	4,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Leucin	8,0	10,0	6,0	8,0	6,0	8,0	4,0	6,0	—	4,0
Isoleucin	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Phenylalanin	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Methionin	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Threonin	1,5	1,5	—	1,0	—	1,5	—	—	—	—
Lysin	—	2,0	—	2,0	—	—	—	1,0	—	—
Arginin	—	1,0	—	1,0	—	1,0	—	—	—	—
Histidin	8,0	8,0	4,0	6,0	4,0	4,0	2,0	6,0	4,0	4,0
Tryptophan	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Summe:	21,5	28,5	12,0	22,0	12,0	18,5	8,0	15,0	6,0	10,0
Glykokoll	2,0	4,0	2,0	4,0	1,0	2,0	1,0	1,0	1,0	2,0
Alanin	6,0	9,0	6,0	8,0	4,0	8,0	2,0	4,0	2,0	6,0
Tyrosin	1,0	2,0	1,0	2,0	—	—	—	—	—	—
Serin	2,0	4,0	—	2,0	2,0	2,0	—	2,0	—	1,0
Cystin	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Asparaginsäure	1,0	4,0	—	1,0	1,0	1,0	—	2,0	2,0	2,0
Glutaminsäure	2,0	6,0	1,0	2,0	—	2,0	2,0	2,0	—	—
Prolin	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Summe:	14,0	29,0	10,0	19,0	8,0	15,0	5,0	11,0	5,0	11,0
Gesamtsumme:	36,5	57,5	22,0	41,0	20,0	33,5	13,0	26,0	11,0	21,0

Wenn diese Befunde, die bei der Untersuchung von Bakterienkulturen gewonnen wurden, auf die Verhältnisse im Säuglingsdarm angewendet werden, fällt die Übereinstimmung mit den Beobachtungen über die Aminosäurenausscheidung im Stuhl auf. Die in tiefere Ileumabschnitte und das Colon gelangenden Aminosäuren werden, wenn Colibakterien darin vorhanden sind, von diesen für den eigenen Stoffwechsel zum großen Teil verwertet oder durch Fermente zerstört. Bifidusbakterien und Enterokokken verbrauchen, wie die Kulturversuche zeigen, weniger Aminosäuren für den

eigenen Stoffwechsel und können die Aminosäuren kaum fermentativ abbauen.

Die Verhältnisse im Stuhl dürften ungefähr denen im gesamten Colon entsprechen. Bei der Defäkation wird der Stuhl meistens aus tiefen Colonteilen, zumeist dem Colon ascendens nach außen entleert. Auch im Coecum und den unteren Ileumabschnitten kommen die gleichen Bakterien vor wie im Colon. Es dürfte für den Säugling nicht gleichgültig sein, welche Bakterienart in den genannten Darmabschnitten vorherrscht, auch wenn hier die eigentliche Verdauung und Resorption von Nährstoffen beendet ist. Bei Besiedlung des unteren Ileums mit Colibakterien wird nach den Befunden mit Bakterienreinkulturen ein stärkerer Verbrauch an dorthin gelangenden Aminosäuren eintreten als bei Besiedlung mit Bifidusbakterien. Es kann so dem Säugling bei Besiedlung dieser Darmabschnitte mit *Bacterium coli* ein Teil der Aminosäuren verlorengehen, die sonst noch hätten resorbiert werden können. Im Dickdarm soll nach Schreier die Resorption von Aminosäuren nur noch gering sein.

Bei der Säuglingsenteritis kommt es zu Besiedlung größerer Dünndarmabschnitte mit *Dyspepsiacoli*. In diesem Falle muß der vermehrte Aminosäurenverbrauch dieser Bakterien die Versorgung des Säuglings mit diesen wichtigsten Nährstoffen ernstlich gefährden. Das schlechte Gedeihen dieser Kinder auch bei ausreichender Eiweißzufuhr wird dadurch teilweise erklärt, besonders in den Fällen, bei denen die Stuhlentleerungen nicht besonders vermehrt sind.

Auch bei Dystrophie besteht nach Ilgner eine pathologische Besiedlung des Dünndarms mit pathogenen Colitypen. Bei vielen Dystrophen kann auch bei guten Stühlen und trotz Nahrungsmehrzufuhr die Gewichtszunahme völlig ausbleiben. Es ist wahrscheinlich, das in diesen Fällen die Colibesiedlung des Dünndarms die Versorgung des Säuglings mit Aminosäuren gefährdet.

Es erscheint deshalb nicht gleichgültig, welche Bakterienart beim Säugling den Dickdarm und das untere Ileum besiedelt. Mit einer aus Bifidusbakterien oder anderen grampositiven Keimen wie Enterokokken bestehenden Darmflora stehen dem Säugling mehr Aminosäuren für den Eigenbedarf zur Verfügung als bei Besiedlung des Darmes mit Colibakterien. Besonders bei Dystrophie mit stärkerer Bakterienbesiedlung im Dünndarm würde das Vorhandensein einer grampositiven Darmflora die Aminosäurenversorgung des Säuglings besser gestalten als bei einer Coliflora.

Nach diesen Befunden besteht ebenfalls gute Übereinstimmung zwischen dem Verhalten der Aminosäurenausscheidung im Stuhl und den Versuchen mit Reinkulturen von Darmbakterien. Beim Vorhandensein von Bifidusbakterien gelangen mehr Aminosäuren in tiefere Darmabschnitte und damit

in den Stuhl als beim Überwiegen von Colikeimen, weil der Verbrauch oder die Zerstörung von Aminosäuren bei Bifidusbakterien geringer ist. Ein ähnliches Verhalten besteht bei grampositiver Mischflora. Auch bei dieser Darmflora ist die Aminosäurenausscheidung im Stuhl als Folge des geringen Eigenbedarfs relativ groß.

Bei den Ernährungsversuchen entstand in keinem Falle eine ganz reine gramnegative Flora. Immer war bei den untersuchten Ernährungsarten ein wechselnder Anteil grampositiver Keime im Stuhlausstrich vorhanden. Immerhin war bei Vorherrschen der grampositiven Keime wie bei Ernährung mit Kalbfleisch die Aminosäurenausscheidung im Stuhl relativ groß.

Aus den gesamten Untersuchungen der Aminosäurenausscheidung im Stuhl bei Säuglingen und den Versuchen mit Reinkulturen der wichtigsten Darmbakterien muß der Schluß gezogen werden, daß die Art der Darmflora die Aminosäurenausscheidung im Stuhl vor allen Dingen bestimmt. Da beim Säugling die Art der Darmflora durch die Ernährung zu beeinflussen ist, kann daraus für die Säuglingsernährung gefolgert werden, daß Nahrungen mit bifidogenen Eigenschaften vom Säugling besser verwertet werden als andere Nahrungsgemische.

Nachdem die Darmflora als mitbestimmender Faktor für die Aminosäurenausscheidung im Stuhl erkannt wurde, blieb weiter noch zu prüfen, wie die Aminosäurenausscheidung bei keimarmen Hungerstühlen ist. Es wurden deshalb 3 mäßig dystrophische Säuglinge im Alter von 4—5 Monaten 3 Tage lang nur mit Tee + 5% Traubenzucker ernährt. Die Stühle waren am 3. Tage substanzarm, von dunkler Farbe und enthielten nach dem Stuhlausstrich nur noch wenige Bakterien.

In den Hungerstühlen schieden die Säuglinge nur noch 1—3 chromatographisch nachweisbare Aminosäuren in geringen Mengen aus. Die nachgewiesenen Aminosäuren waren bei jedem Säugling andere. Es zeigt sich, daß auch beim Säugling eine endogene Ausscheidung von Aminosäuren besteht. Diese scheint für jedes Individuum verschieden zu sein. Die Darmbakterien modifizieren und bestimmen aus den endogenen Aminosäuren und den aus der Nahrung herstammenden durch ihren wechselnden Bedarf die Art der Ausscheidung im Stuhl.

5. Beeinflussung der Aminosäurenausscheidung durch höhere Kohlenhydratzufuhr

In der Muttermilch ist das Verhältnis von Eiweiß zu Brennstoffen (Milchzucker, Fett) mit 1:10 relativ hoch. Dieser hohe Brennstoffgehalt bei nur gerade den Bedarf des gesunden Säuglings deckendem Eiweißgehalt wird als einer der Gründe dafür angesehen, daß die Muttermilch in der Ernährung

gesunder Säuglinge allen anderen Nahrungen überlegen ist. Dabei ist noch zu beachten, daß nach Alb an e s e [1] die eiweißsparende Wirkung der Kohlenhydrate im Kindesalter deutlicher ist als beim Erwachsenen.

Außer der Senkung der N-Ausscheidung im Harn wurde von Alb an e s e und Mitarbeitern [4] noch eine verminderte Tryptophanausscheidung beobachtet.

In weiteren Versuchen wurden 3 dystrophische Säuglinge im Alter von 5 Monaten 7 Tage lang mit $\frac{2}{3}$ Kuhmilch und 5% Nährzucker ernährt und im gleichen Zeitraum die Aminosäurenausscheidung im Harn und Stuhl untersucht. Im Anschluß daran erhielten die Säuglinge 7 Tage lang die gleiche Nahrung, aber mit 15% Nährzucker. Tab. 13 zeigt im Vergleich die durchschnittliche Tagesausscheidung an Aminosäuren im Harn bei den 3 Säuglingen während der beiden Ernährungsperioden.

Tab. 13. Aminosäurenausscheidung im Harn bei mit verschiedenen Kohlenhydratmengen ernährten dystrophischen Säuglingen.

Name der Aminosäure	5% Nährzucker		15% Nährzucker	
	Frei mg	Gesamt mg	Frei mg	Gesamt mg
Valin	—	1,2	—	1,2
Leucin	1,2	2,0	1,2	1,2
Isoleucin	—	—	—	—
Phenylalanin	—	—	—	—
Methionin	—	—	—	—
Threonin	—	—	—	—
Lysin	—	1,2	—	—
Arginin	6,6	9,6	—	2,2
Histidin	4,0	4,0	2,0	2,0
Tryptophan	—	—	—	—
Gesamtmenge der essentiellen Aminosäuren	11,8	18,0	3,2	6,6
Glykokoll	12,6	15,2	8,4	11,8
Alanin	2,4	4,0	2,4	4,6
Tyrosin	—	—	—	—
Serin	1,2	2,8	1,0	3,8
Cystin	—	—	—	—
Asparaginsäure	1,6	3,0	1,0	2,4
Glutaminsäure	2,4	5,6	2,6	6,8
Prolin	—	—	—	—
Gesamtmenge der nicht- essentiellen Aminosäuren	20,2	30,6	15,4	28,8
Ges. Tagesausscheidung	32,0	48,6	18,6	35,4

Aus der Tabelle ergibt sich deutlich, daß der Steigerung des Nährzucker-
gehaltes der verwendeten Nahrung bei dystrophischen Säuglingen eine Ab-

nahme der Gesamtaminosäureausscheidung im Harn folgt. Dieser Effekt wird vor allem durch eine starke Senkung der Ausscheidung essentieller Aminosäuren erzielt. Bei einzelnen Aminosäuren bleibt die Ausscheidung im Harn aber unverändert. Glutaminsäure und Serin werden nach Erhöhung des Nährzuckergehaltes im Durchschnitt sogar in etwas größerer Menge ausgeschieden.

Die Aminosäureausscheidung im Stuhl blieb bei allen untersuchten Kindern durch die Steigerung der Kohlenhydratzufuhr unbeeinflusst, so daß auf eine Wiedergabe der zusammenfassenden Tabelle verzichtet wird.

Der eiweißsparende Effekt der Kohlenhydrate äußert sich nach diesen Befunden auch in einer Senkung der Aminosäureausscheidung im Harn. Vor allen Dingen werden essentielle Aminosäuren als Körperbausteine eingespart. Eine Regelmäßigkeit in der Einsparung bestimmter Aminosäuren konnte in diesen nur orientierenden Versuchen nicht beobachtet werden. Es scheint sich bei dem eiweißsparenden Effekt der Kohlenhydrate um ein sehr komplexes Geschehen zu handeln. Es ist zu erwarten, daß bei anderen Proteinarten infolge des wechselnden Angebotes die Beeinflussung der Aminosäureausscheidung ganz verschiedenartig ist.

Für die Säuglingsernährung kann aus diesen Versuchen eine praktische Schlußfolgerung gezogen werden. Auch bei der künstlichen Ernährung mit Kuhmilchmischungen muß auf eine genügende Zufuhr von Kohlenhydraten geachtet werden, weil dadurch der Eiweißbedarf reduziert und damit der Gesamtstoffwechsel entlastet wird. Es ist erstrebenswert, Nahrungen zu entwickeln, in denen die Eiweiß-Brennstoffkorrelation etwa den Verhältnissen in der Muttermilch entspricht. Über die Versuche mit einer diese Befunde berücksichtigenden Aufbauernahrung für Dystrophiker wird im Anschluß an die Berechnung des Aminosäurenbedarfes des Dystrophikers berichtet werden.

6. Zusammenfassung der experimentellen Versuchsergebnisse

Als Abschluß der Besprechung der Versuchsergebnisse soll eine Tabelle der Aminosäureausscheidung bei den verschiedenen, geprüften Ernährungsarten getrennt für Harn und Stuhl folgen, um einen leichteren Überblick über die Ergebnisse zu ermöglichen. Die folgenden beiden Tabellen bringen die Ausscheidung der Aminosäuren und zwar die Werte für die essentiellen und die nichtessentiellen getrennt zusammengezählt für alle untersuchten Proteinarten. Für beide Gruppen wurde der Anteil der essentiellen Aminosäuren in Prozent der Gesamtausscheidung berechnet. In einer letzten Spalte ist der Anteil der freien Form an der Gesamtausscheidung berechnet. Es folgt die Tabelle für die Ausscheidung im Harn.

Tab. 14. Gesamtüberblick über die Aminosäurenausscheidung im Harn.

Nahrung	Freie Aminosäuren				Gesamt Aminosäuren				
	ess.	n. ess.	Gesamt	Anteil der ess. Aminosäuren	ess.	n. ess.	Gesamt	Anteil der ess. Aminosäure	Anteil d. freien an Ges. Aussch.
	mg	mg	mg	%	mg	mg	mg	%	%
Gesunde Säuglinge									
Frauenmilch	12,4	21,2	33,6	38,0	14,0	36,2	50,2	28,0	67,0
$\frac{2}{3}$ Kuhmilch + 20% Mehlabkochung + 5% Nährzucker	22,0	41,3	63,3	34,8	26,2	67,2	93,4	28,0	68,0
Dystroph. Säugl.									
Frauenmilch	16,7	37,7	54,4	30,7	22,4	65,9	88,3	25,3	61,6
$\frac{2}{3}$ Kuhmilch + 20% Mehlabkochung + 5% Nährzucker	18,2	34,9	53,1	34,3	22,4	52,9	75,3	29,7	72,3
Lactana	16,0	37,0	53,0	30,2	18,8	53,3	72,1	26,1	73,5
Casein 2,5% + 20% Mehlabkochung + 5% Nährzucker + 20% Fett + $\frac{1}{3}$ Molke	15,5	24,9	40,4	38,3	20,4	48,6	69,0	29,9	58,6
Lactalbumin 2,5% + 20% Mehlabkochung + 5% Nährzucker + 20% Fett + $\frac{1}{3}$ Molke	10,7	30,5	41,2	26,0	12,3	52,2	64,5	19,1	63,8
Cas.-Album.-Misch. 1,8% + 20% Mehlabk. + 5% Nährzucker + 20% Fett + $\frac{1}{3}$ Molke	13,2	22,8	36,0	36,7	14,6	39,8	54,4	26,9	66,0
Aminovit 2,5% + 10% Dexamyl	25,2	84,4	109,6	23,0	34,8	110,7	145,5	23,9	75,1
Aminotrat 2,5% + 10% Dexamyl	19,6	72,3	91,9	21,3	23,0	98,3	121,3	18,8	75,7
Boviserin 2,5% + 20% Mehlabkochung + 5% Nährzucker + 20% Fett	9,2	32,2	51,4	22,0	11,6	59,6	71,6	16,2	57,8
Kalbfleisch 2,5% + 20% Mehlabkochung + 5% Nährzucker + 20% Fett	27,0	52,2	79,2	34,1	29,6	73,6	103,2	28,7	76,8

Bei den freien Aminosäuren beträgt der Anteil der essentiellen an der Gesamtausscheidung zwischen 20 und 40%. An der Gesamtausscheidung ist der Anteil etwas geringer und schwankt zwischen 16 und 30%. Im Harn werden, wie diese Zusammenstellung zeigt, immer mehr nichtessentielle als essentielle Aminosäuren ausgeschieden. Ein gesetzmäßiger Zusammenhang zwischen Wertigkeit des verfütterten Proteins und dem Grad der Gesamtausscheidung essentieller Aminosäuren scheint nach dieser Tabelle nicht zu bestehen. Auffällig niedrig ist nur die Ausscheidung an essentiellen Aminosäuren bei Ernährung mit Boviserin. Der Anteil der freien Aminosäuren an der Gesamtausscheidung im Harn ist unterschiedlich und schwankt zwischen 57,8% bei Boviserin und 76,8% bei Kalbfleisch.

Die Aminosäurenausscheidung im Stuhl bei allen untersuchten Nahrungsgen folgt.

Tab. 15. Gesamtüberblick über die Aminosäurenausscheidung im Stuhl.

Nahrung	Freie Aminosäuren				Gesamt Aminosäuren				
	ess. mg	n. ess. mg	Gesamt mg	Anteil der ess. Amino- säuren %	ess. mg	n. ess. mg	Gesamt mg	Anteil der ess. Amino- säure %	Anteil d. freien a. d. Ges. Aussch. %
Gesunde Säuglinge									
Frauenmilch	24,3	19,8	44,1	55,1	29,4	21,6	51,0	57,7	86,5
2/3 Kuhmilch + 20/0 Mehlabkochung + 20/0 Nährzucker	13,4	7,7	21,1	64,5	16,7	14,4	31,1	53,8	68,0
Dystroph. Säugl.									
Frauenmilch	22,7	15,4	38,1	59,6	26,6	20,8	47,4	56,0	82,0
2/3 Kuhmilch + 20/0 Mehlabkochung + 50/0 Nährzucker	14,0	9,9	23,9	58,5	19,0	15,8	34,8	54,5	69,5
Lactana	22,2	15,0	37,2	60,7	24,6	19,9	44,5	55,3	85,9
Casein 2,50/0 + 20/0 Mehlabkochung + 50/0 Nährzucker + 20/0 Fett + 1/3 Molke	15,1	11,3	26,4	57,2	18,7	19,2	37,9	49,1	69,8
Lactalbumin 2,50/0 20/0 Mehlabkochung + 50/0 Nährzucker + 20/0 Fett + 1/3 Molke	20,0	17,1	37,1	53,9	20,0	23,5	43,5	46,0	85,3
Cas.-Album.-Misch. 1,80/0 + 20/0 Mehlabk. + 50/0 Nährzucker + 20/0 Fett + 1/3 Molke	21,4	13,6	35,0	61,2	24,8	16,2	41,0	60,5	85,4
Aminovit 2,50/0 + 100/0 Dexamyl	29,8	29,0	58,8	50,7	34,6	32,4	67,0	51,7	87,8
Aminotrat 2,50/0 + 100/0 Dexamyl	34,8	20,6	55,4	62,8	36,0	25,0	61,0	59,0	91,0
Boviserin 2,50/0 + 20/0 Mehlabkochung + 50/0 Nährzucker + 20/0 Fett	4,8	16,2	21,0	22,9	11,8	24,8	36,6	32,2	57,1
Kalbfleisch 2,50/0 20/0 Mehlabkochung + 50/0 Nährzucker + 20/0 Fett	14,8	15,4	30,2	49,0	24,4	22,4	46,8	52,2	64,5

Im Stuhl werden bei Ernährung mit verschiedenen Proteinarten mehr essentielle als nichtessentielle Aminosäuren ausgeschieden. Nur bei Boviserin als Nahrungseiweiß überwiegt die Ausscheidung der nichtessentiellen Aminosäuren. Bei den freien Aminosäuren liegt der Anteil an der Gesamtausscheidung über 50%. Eine Parallelität zwischen dem Gehalt an essentiellen Aminosäuren und der Art der Darmflora besteht nicht. Dagegen ist bei allen Ernährungsarten, bei denen die azidophile Darmflora überwiegt, der Anteil der freien Aminosäuren

an der Gesamtausscheidung sehr hoch, nämlich über 80%. Bei anderer Darmflora liegt der Anteil der freien Form unter 70%. Die Berechnung bestätigt erneut, daß die Aminosäuren bei azidophiler Flora zum größten Teil in freier Form vorliegen.

Besprechung der Ergebnisse

1. Der tägliche Aminosäurenbedarf des Säuglings

Nach dem Plan der vorliegenden Arbeit sollten verschiedene Proteine auf ihre Eignung für die Ernährung dystrophischer Säuglinge untersucht werden. Als Maßstab für ihre Verwertung vom Säugling wurde die Bestimmung der Aminosäurenausscheidung in Harn und Stuhl gewählt. Der Vergleich der Ausscheidung mit den bei verschiedenen Eiweißen zugeführten einzelnen Aminosäuren soll in den folgenden Abschnitten in Form von Bilanzen durchgeführt werden. Außer der Kenntnis der Aminosäurezusammensetzung der verfütterten Proteine ist es erforderlich zu wissen, welchen Bedarf der gesunde und dystrophische Säugling an einzelnen Aminosäuren hat.

Besonders wichtig ist die Feststellung des Bedarfs an essentiellen Aminosäuren, da der Organismus diese nicht synthetisieren kann und auf ihre Zufuhr mit der Nahrung angewiesen ist. Nach Rose [1] sind 9 Aminosäuren für das Wachstum junger Ratten unentbehrlich: Valin, Leucin, Iso-leucin, Phenylalanin, Methionin, Threonin, Lysin, Histidin und Tryptophan. Das Fortlassen einer dieser Aminosäuren aus dem Gemisch aller anderen hat Wachstumsstillstand und negative N-Bilanz zur Folge. Beim Fortlassen von Arginin bleibt die N-Bilanz zwar positiv, das Wachstum ist jedoch verzögert. Für den erwachsenen Menschen sollen die gleichen Aminosäuren mit der Ausnahme von Histidin essentiell sein (Rose [2, 3]). Bei Fortlassen von Histidin aus der Nahrung treten jedoch sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen Funktionsstörungen der Keimdrüsen auf.

In weiteren mühevollen Untersuchungen sind von Rose [3] auch die vom erwachsenen Menschen täglich benötigten Mengen an essentiellen Aminosäuren ermittelt worden. Die kleinste Menge, die in Gegenwart aller anderen unentbehrlichen Nahrungsbestandteile von einer essentiellen Aminosäure gegeben werden muß, um die Versuchsperson konstant in positiver N-Bilanz zu erhalten, wird dabei als Wert des Minimalbedarfs angesehen. Es ist bei Gebrauch der von Rose [3] bestimmten Bedarfszahlen zu beachten, daß sie keine Durchschnittswerte darstellen. Bei den Untersuchungen von Rose [3] wiesen verschiedene Versuchspersonen einen unterschiedlichen Bedarf an einzelnen Aminosäuren auf. Es sind deshalb in den Tabellen die höchsten, bei mehreren Individuen beobachteten Bedarfswerte als Minimalbedarf an der betreffenden Aminosäure angegeben worden.

Wegen der großen experimentellen Schwierigkeiten bei der Feststellung des Aminosäurebedarfs beim Menschen, haben andere Autoren versucht, auf rechnerischem Wege den Minimalbedarf an einzelnen Aminosäuren zu ermitteln. Zum Vergleich mit den Zahlen von Rose [3] werden in der folgenden Tabelle die rechnerisch ermittelten Aminosäurebedarfszahlen von Mitchell und von Harte und Travers für den erwachsenen Menschen diesen gegenübergestellt.

Mitchell benutzte eine Beobachtung von Smuts, nach welcher der N-Bedarf für die Bestandhaltung mit dem Grundumsatz variiert, für die Berechnung des Aminosäurebedarfs. Nach den beim Menschen von Hawley, Murlin, Nasset und Szimanski festgestellten Resorptionsraten von Stickstoff pro Kalorie des Grundumsatzes bei Verfütterung von verschiedenen Proteinen und dem Vergleich ihrer Aminosäurezusammensetzung gelingt es, die aufgenommenen Aminosäuremengen pro Kalorie des Grundumsatzes zu berechnen. Der kleinste Wert, der bei Untersuchung verschiedener Proteine für eine Aminosäure beobachtet wurde, konnte als Minimalbedarf angesehen werden. Harte und Travers bestimmten in ähnlicher Weise aus den Daten anderer Autoren den Bedarf an Aminosäuren für den erwachsenen Menschen.

Die Werte der genannten Autoren werden in Tab. 16 zusammengefaßt.

Tab. 16. Täglicher Bedarf an essentiellen Aminosäuren beim Erwachsenen.

Name der Aminosäuren	Rose g/Tag	Mitchell g/Tag	Harte und Travers g/Tag
Valin	0,80	1,18	1,10
Leucin	1,10	1,86	1,70
Isoleucin	0,70	1,12	1,20
Phenylalanin	1,10	2,42	1,40
Methionin	1,10	1,05	0,50
Threonin	0,50	0,56	1,00
Lysin	0,80	0,99	0,80
Arginin	0	1,18	1,20
Histidin	0	0,55	0,50
Tryptophan	0,25	0,32	0,40

Diese tabellarische Übersicht zeigt die erheblichen Unterschiede, die zwischen den Zahlen bestehen, die als Minimalwerte einzelner Aminosäuren für den Bedarf des Erwachsenen angegeben werden. Abgesehen davon, daß nach Rose [3] Arginin und Histidin für den Erwachsenen keine essentiellen Aminosäuren sind, werden für keine Aminosäure gut übereinstimmende Minimalbedarfswerte angegeben.

Der Bedarf an allen Aminosäuren für den gesunden und den dystrophischen Säugling ist bisher noch niemals experimentell ermittelt worden.

Wegen der großen experimentellen Schwierigkeiten werden solche Untersuchungen in absehbarer Zeit kaum durchgeführt werden können. Rechnerisch wurde bisher der Aminosäurenbedarf des gesunden Säuglings nur von Albanese [1] ermittelt. Dieser Autor hat aus den Daten der N-Retention bei Frauenmilchernährung und deren Aminosäurenkomposition den täglichen Bedarf an einzelnen Aminosäuren geschätzt. Nach Macy genügen 400 mg Frauenmilch-N / kg Körpergewicht und Tag, das sind 2,5 g Eiweiß, für eine normale N-Retention bei Säuglingen im ersten Trimenon. Aus der täglichen Nahrungsaufnahme von Frauenmilch und ihrer Aminosäurezusammensetzung kann so die tägliche durchschnittliche Aufnahme an einzelnen Aminosäuren berechnet werden.

Die dabei berechneten Zahlen sind in Tab. 17 aufgeführt.

Tab. 17. Täglicher Bedarf an Aminosäuren in mg/kg Körpergewicht beim gesunden Säugling und berechneter täglicher Bedarf bei einem 5000 g schweren Säugling (nach Albanese).

Name der Aminosäuren	Tagesbedarf mg	Auf 5000 g Gew. berechnete Tageszufuhr mg
Valin	111	555
Leucin	380	1900
Isoleucin	125	625
Phenylalanin	129	645
Methionin	49	245
Threonin	105	525
Lysin	157	785
Arginin	112	560
Histidin	42	210
Tryptophan	52	260
Glykokoll	10	50
Alanin	59	295
Tyrosin	122	610
Serin	115	575
Cystin	69	345
Asparaginsäure	194	970
Glutaminsäure	384	1920
Prolin	134	670

Die hier berechneten Werte liegen nach den Angaben des Autors unzweifelhaft höher als der tatsächliche Bedarf an einzelnen Aminosäuren. Besonders im Hinblick auf die nichtessentiellen Aminosäuren, die vom Organismus aus den essentiellen gebildet und durch Transaminierung ineinander überführt werden können, kann der Minimalbedarf auch nicht annähernd berechnet werden.

Von Albanese [2] und seinen Mitarbeitern sind jedoch die Werte des Minimalbedarfs für einzelne Aminosäuren bei gesunden Kindern experimentell ermittelt worden. Bei diesen Versuchen wurde Säuglingen einige Tage lang eine Nahrung von konstanter Zusammensetzung, die arm an einer bestimmten Aminosäure war, verabreicht. Es wurde dann die Menge von dieser Aminosäure ermittelt, die gerade nötig war, um bei dem untersuchten Säugling eine normale N-Retention und Gewichtszunahme zu bewirken.

Aus den experimentell erhaltenen Daten für die Aminosäuren Lysin, Tryptophan, Isoleucin, Phenylalanin und Methionin und einer weiteren Berechnung der Werte für die fehlenden Aminosäuren stellte Albanese [2] im Jahre 1950 eine neue Tabelle des Aminosäurenbedarfs für den gesunden Säugling zusammen. In Tab. 18 werden die von Albanese [2] ermittelten Werte den mit Frauenmilch pro kg Körpergewicht zugeführten Mengen an einzelnen Aminosäuren gegenübergestellt. In einer weiteren Spalte ist der von Rose [3] angegebene Aminosäurenbedarf des Erwachsenen ebenfalls in mg/kg Körpergewicht aufgeführt.

Tab. 18. Minimalbedarf an einzelnen Aminosäuren für den gesunden Säugling nach Albanese und tägliche Aufnahme bei Frauenmilchernährung.

Name der Aminosäuren	Albanese mg/kg/Tag	Frauenmilch mg/kg/Tag	Rose mg/kg/Tag
Valin	161	106	23
Leucin	425	365	31
Isoleucin	90	120	20
Phenylalanin	169	119	31
Methionin	86	46	31
Threonin	87	101	14
Lysin	170	150	23
Arginin	126	104	0
Histidin	63	40	0
Tryptophan	30	49	7,2
Glykokoll	0	0	
Alanin	75	56	
Tyrosin	126	117	
Serin	160	110	
Cystin	18	65	
Asparaginsäure	166	185	
Glutaminsäure	200	368	
Prolin	140	128	

Nach dem Vergleich des von Albanese [2] angegebenen Aminosäurenbedarfs des gesunden Säuglings mit den berechneten Werten an Aminosäuren, die der gesunde Säugling bei üblicher Muttermilchernährung aufnimmt, fällt auf, daß die von Albanese angegebenen Zahlen sicher zu

hoch liegen. Danach würde bei normaler Frauenmilchernährung nur Isoleucin, Threonin, Tryptophan und Cystin in Mengen zugeführt, die über dem Minimalbedarf liegen. Von den nichtessentiellen Aminosäuren überschreitet nur Glutaminsäure die geforderten Mindestmengen.

Der Vergleich mit dem von Rose [3] für den Erwachsenen angegebenen Mindestbedarf an essentiellen Aminosäuren zeigt ferner, daß die für Säuglinge geforderte Zufuhr den Bedarf des Erwachsenen teilweise um das 5- bis 13fache übersteigt, abgesehen davon, daß Arginin und Histidin für den Erwachsenen entbehrlich sein sollen. Normalerweise wird der Proteinbedarf des Säuglings pro kg Körpergewicht als dreimal höher gegenüber dem des Erwachsenen angesehen. Die mit der Frauenmilch pro kg Körpergewicht zur Verfügung gestellten Aminosäuren übersteigen den von Rose [3] angegebenen Bedarf des Erwachsenen durchschnittlich um das 4- bis 7fache. Obwohl die mit der Frauenmilch an Aminosäuren angebotenen Mengen keineswegs Minimalsätze darstellen, geben sie einen besseren Anhalt für den wirklichen Bedarf des Säuglings als die von Albane [2] angegebenen Zahlen. Die Frauenmilch deckt nach der allgemeinen klinischen Erfahrung den Eiweißbedarf und damit auch den an Aminosäuren zwar nur knapp, aber durch ihre wahrscheinlich günstige Aminosäurenkomposition und deren gute Ausnutzung optimal.

Es soll daher, weil experimentelle Daten fehlen, die mit der Frauenmilch zugeführte Menge an einzelnen Aminosäuren als Mindestbedarf des gesunden Säuglings angesehen werden.

Der tägliche Bedarf an einzelnen Aminosäuren des dystrophischen Säuglings ist bisher weder experimentell noch rechnerisch bestimmt worden. Es ist wahrscheinlich, daß er sich von dem des gesunden Säuglings unterscheidet. Bei Dystrophie besteht nach früheren Untersuchungen eine allgemeine Eiweißverarmung des Organismus (Thurau [3]). Nach der allgemeinen klinischen Erfahrung reicht der Proteingehalt der Frauenmilch zur Deckung des Eiweißbedarfes und zum optimalen Gedeihen des dystrophischen Säuglings nicht aus. Außer dem zu niedrigen Angebot scheint der Bedarf an einzelnen Aminosäuren für den dystrophischen Säugling anders zu sein als beim Gesunden und durch Frauenmilch nicht gedeckt zu werden. Zur Beseitigung des dystrophischen Zustandes ist eine gewaltige Neubildung von Körperproteinen notwendig. Nach Mitchell ist der Aminosäurenbedarf für den Neuaufbau von Eiweiß anders als für die Erhaltung des Bestandes. Es werden z. B. von proteinverarmten Tieren bis zu 5mal mehr an einzelnen Aminosäuren, so von Leucin, Isoleucin, Valin und Lysin, benötigt als vom normalen, gesunden Tier (Steffee, Wissler, Humphreys, Benditt, Woolridge und Cannon).

Die für den gesunden Säugling errechneten Zahlen, die den Bedarf einzelner Aminosäuren betreffen, liegen für den dystrophischen Säugling teilweise zu niedrig. Ob der Bedarf so gesteigert ist wie im Tierversuch, der meist unter extremeren Bedingungen durchgeführt wird, ist unwahrscheinlich. In Ermangelung anderer Vergleichsmöglichkeiten muß bei der folgenden Bilanzaufstellung und quantitativen Auswertung der Versuchsergebnisse der Aminosäurebedarf des gesunden auch für den dystrophischen Säugling als Vergleichsmaßstab dienen. Im weiteren Verlauf der Darstellung wird aber der Versuch unternommen, aus den eigenen Versuchsergebnissen den tatsächlichen Bedarf an Aminosäuren des dystrophischen Säuglings annähernd zu berechnen. Da die bilanzmäßige Auswertung ohne die Bedarfswerte an Aminosäuren für den dystrophischen Säugling vorgenommen wird, scheint die Unsicherheit in der Festlegung der genauen Bedarfswerte von geringerer Bedeutung zu sein.

2. Versuch einer bilanzmäßigen Auswertung der Untersuchungsergebnisse

Die bilanzmäßige Auswertung durch Vergleich der Aminosäureneinfuhr mit verschiedenen Nahrungen gegenüber der davon abhängigen Ausscheidung in Harn und Stuhl ist nur dann möglich, wenn bestimmte Voraussetzungen erfüllt sind. Mit jeder Änderung der Einfuhr muß eine Änderung der Ausscheidung eintreten. Im Harn konnte bei allen Untersuchungen eine direkte Abhängigkeit der Aminosäurenausscheidung von der Art des verfütterten Proteins festgestellt werden. Jedes verfütterte Nahrungseiweiß brachte eine Änderung des Aminosäurenspektrums sowie der ausgeschiedenen Quantitäten. Die Beziehungen zwischen Aminosäureneinfuhr und -ausscheidung im Harn erscheinen demnach für eine bilanzmäßige Untersuchung geeignet.

Im Stuhl bestand diese direkte Abhängigkeit der Aminosäurenausscheidung von der Art des verfütterten Proteins nicht. Wir sahen einmal bei Ernährung mit einer $\frac{1}{3}$ Kuhmilch mit Zusätzen von 2% Mehlabkochung und 5% Nährzucker eine relativ geringe Aminosäurenausscheidung im Stuhl, während die aus gleichen Kuhmilchbestandteilen zusammengesetzte bifidogene Nahrung Lactana, die statt der anderen Zusätze das Dextrinmisch Dexamyl enthält, eine deutliche Vermehrung der Aminosäurenausscheidung im Stuhl hervorrief. Das gleiche Phänomen trat bei Umstellung von Kuhmilch- auf Frauenmilchernährung auf. Mit dieser Änderung der Aminosäurenausscheidung im Stuhl war immer eine Änderung der Darmflora verbunden. Bei allen Nahrungen, unter deren Einfluß sich eine vorwiegend grampositive Darmflora bildete, war die Aminosäurenausscheidung im Harn geringer und im Stuhl größer als bei dem Bestehen einer Mischflora mit gramnegativen Keimen.

Bei Untersuchung der quantitativen Verhältnisse zwischen Aminosäurenzufuhr und -ausscheidung muß der Tatsache Beachtung geschenkt werden, daß die Ausscheidung im Stuhl vom Nahrungseiweiß nur indirekt beeinflußt wird. Zu einer Aufstellung quantitativer Vergleiche zwischen Zufuhr und Ausscheidung erscheint deshalb die Aminosäurenausscheidung im Stuhl nicht geeignet. Die freien Aminosäuren und Peptide im Stuhl bestehen neben dem Anteil, der von den Darmbakterien gebildet und in das Darmlumen ausgeschieden wird, in der Hauptsache aus Resten der Nahrung, die also vom Darm nicht in den Körper gelangt sind. Sie haben demnach nicht am intermediären Stoffwechsel teilgenommen, während die im Harn ausgeschiedenen Aminosäuren den intermediären Eiweißstoffwechsel durchlaufen haben. Für die Frage der Verwertbarkeit von Aminosäuren im Organismus ist entscheidend, ob die mit der Nahrung zugeführten Aminosäuren an den Eiweißumsetzungen im Körper teilgehabt haben.

Die Nichtbeachtung der Stuhlaminosäuren für die bilanzmäßige Auswertung erscheint deshalb nicht schwerwiegend, da der wahrscheinlich größte Anteil von ihnen gar nicht am intermediären Stoffwechsel teilgenommen hat. Eine Ausscheidung freier Aminosäuren mit den Darmsekreten ist allerdings sicher vorhanden, wenn auch quantitativ schwer zu bestimmen. Es kann nur indirekt auf ihr Vorhandensein im Stuhl geschlossen werden. Albanese, Davis, Lein und Smetak fanden im Stuhl von Säuglingen ein von den Darmbakterien unabhängiges Protein von konstanter Aminosäurezusammensetzung. Die Art der Nahrung übte keinen Einfluß auf die Zusammensetzung dieses Proteins aus. Es muß angenommen werden, daß dieses Protein aus den Darmsekreten stammt. Sein Anteil an der Gesamt-N-Ausscheidung im Stuhl beträgt 22,4%. Ebenso ist mit einer Ausscheidung freier Aminosäuren und Peptide durch die Darmwand zu rechnen, die demnach aus dem intermediären Eiweißstoffwechsel stammen.

Für die bilanzmäßige Erfassung von Einfuhr und Ausscheidung von Aminosäuren ergeben sich weitere Schwierigkeiten. Die Papierchromatographie, welche als Methode zur Aminosäurenbestimmung verwendet wurde, erlaubt es nicht, alle Aminosäuren gleichzeitig zu bestimmen. Daß die nicht nachgewiesenen Aminosäuren im Harn des Säuglings vorkommen, beweisen Untersuchungen mit anderen Aminosäurenachweisen. Der Nachteil des fehlenden Nachweises einzelner Aminosäuren fällt nicht besonders ins Gewicht, denn ein fehlender Nachweis bedeutet in dem Falle Ausscheidung in Mengen, die unterhalb der für die Methode charakteristischen Grenzmengen liegen. Da die papierchromatographische Bestimmung von Aminosäuren bereits Mengen von wenigen γ erfaßt, ist die

Ausscheidung der nicht gefundenen Aminosäuren äußerst gering. Das bedeutet im Hinblick auf die Ausscheidung im Harn eine gute Retention der betreffenden Aminosäure.

Ebenso müssen bei der bilanzmäßigen Erfassung Ungenauigkeiten in Kauf genommen werden, die durch die Zerstörung von Aminosäuren bei der Hydrolyse von Harn und Stuhl bei Bestimmung der Gesamtausscheidung entstehen. Diese Schwierigkeiten sind besonders beim Nachweis von Tryptophan und einigen anderen Aminosäuren gegeben. Nach eigenen Untersuchungen bringt die Hydrolyse mit Fermenten wie Trypsin und pflanzlichen Proteinasen keine Vorteile, da die Aufspaltung unvollständig ist.

Auch für die nichtessentiellen Aminosäuren ist eine bilanzmäßige Erfassung ihrer Verwertung nicht möglich. Der Organismus ist auf ihre Zufuhr nicht angewiesen, allerdings mit gewissen Einschränkungen, und kann sie aus den essentiellen im intermediären Stoffwechsel selbst bilden. Das Kohlenstoffskelett der nichtessentiellen Aminosäuren entstammt dem intermediären Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel, während die Aminogruppe durch Transaminierung mit Hilfe spezifischer Fermente von den essentiellen übertragen wird. Einzelne nichtessentielle Aminosäuren wie Tyrosin, Cystin, vermögen zwar den Bedarf von essentiellen, ähnlich gebauten Aminosäuren wie Phenylalanin und Methionin einzuschränken, sind aber doch bei genügender Zufuhr der essentiellen entbehrlich. Nur Cystin scheint nach früheren Untersuchungen (Thurau [2]) beim Säugling essentiellen Charakter zu besitzen. Wahrscheinlich kann der Säugling den Schwefel von Methionin auf Cystin noch nicht in genügendem Maße übertragen, so daß der Säugling auf eine genügende Zufuhr dieser Aminosäure angewiesen ist. Cystin soll deshalb bei den Berechnungen über die Verwertung essentieller Aminosäuren beim Säugling mit eingeschlossen werden.

Da noch keine exakten Untersuchungen über den Bedarf an essentiellen Aminosäuren beim Säugling existieren, mußten die Mengen, die bei Ernährung mit Frauenmilch bei gesunden Säuglingen täglich im Durchschnitt zugeführt werden, als Maßstab für den Bedarf des Säuglings gewählt werden. Durch Vergleich der Aminosäurenausscheidung im Harn und Stuhl bei Frauenmilchernährung von gesunden Säuglingen mit der bei anderen Nahrungen ist ein Maßstab für die optimale Verwertung von Aminosäuren im Säuglingsorganismus gegeben.

Wie bereits erwähnt, scheint für die Verwertung der Aminosäuren im Organismus ein Minimumgesetz zu bestehen. Der hier gebrauchte Ausdruck Minimumgesetz ist etwa gleichbedeutend dem im amerikanischen Schrifttum gebräuchlichen Ausdruck „time factor“ (Wissler, Frazier und Slayton). Zur Proteinneubildung müssen alle Aminosäuren gleichzeitig in Mengen vorhanden sein, die für die Synthese spezifischer Proteine

optimal sind. Das gilt besonders für die essentiellen Aminosäuren. Für diese gibt es keine Reserven (Cannon). Es erfolgt ebenfalls keine Speicherung von Aminosäuren einer für die Proteinsynthese mit der Nahrung zugeführten unvollständigen Mischung für den späteren Gebrauch. Wenn eine essentielle Aminosäure in der Nahrung fehlt oder nur wenige Stunden später zugeführt wird, ist die Eiweißsynthese mangelhaft.

Wenn alle Aminosäuren, vor allem die essentiellen, in den Minimalbedarf überschreitenden Mengen angeboten werden, können sie ebenfalls zu Eiweißneubildung verwertet werden. Alles nicht unmittelbar im Organismus als Baustoff angelegte, neugebildete Protein stellt die sogenannte labile Proteinreserve dar. Bei guter Ernährungslage werden die Körperzellen, besonders die der Leber, eiweißreicher. Ein Teil der Zellproteine kann bei Mangelzuständen ohne wesentliche Störung der Zellfunktion für andere Aufgaben im Organismus wie Serumprotein-, Hormon- und Fermentbildung abgegeben werden. Da die Zellen ihren Eiweißbestand nicht beliebig vermehren können, ist die Fähigkeit des Organismus, Reserveeiweiß zu deponieren, begrenzt. Die im Überfluß angebotenen Aminosäuren werden dann im Harn und Stuhl ausgeschieden, zum größten Teil aber desaminiert und zur Energiegewinnung ausgenutzt.

Wenn eine Aminosäure in geringerer Menge zugeführt wird, als es dem minimalen Bedarf entspricht, muß anderes Körpereiwweiß zur Erhaltung der unmittelbar lebensnotwendigen Funktionen des Organismus aus nicht lebenswichtigen Organen mobilisiert werden. Aus diesen Zelldepots werden nur die unmittelbar benötigten Aminosäuren verwertet, die andern aber ausgeschieden. Sie können in diesem Fall zumeist nicht zur Energiegewinnung oxydiert werden, da durch die fehlende oder mangelhafte Proteinneubildung ihr oxydativer Abbau in den Zellen gestört ist (Saubertlich, Pearce und Baumann). Daraus folgt, daß im Harn eine essentielle Aminosäure, wenn sie in zu geringer Menge angeboten wird, in geringerem Ausmaß ausgeschieden wird als normalerweise, während die andern Aminosäuren im Harn vermehrt erscheinen (Albanese [2]). Bei den folgenden Untersuchungen der bilanzmäßigen Auswertung der Versuchsergebnisse soll dieses Minimumgesetz besonders beachtet werden, da es zur Erklärung der Befunde erheblich beiträgt.

Die bei den Untersuchungen verfütterten Eiweißarten haben im Vergleich zur Frauenmilch eine teilweise wesentlich abweichende Aminosäurenzusammensetzung. Die folgende Tabelle zeigt den quantitativen Gehalt an einzelnen Aminosäuren in den betreffenden Proteinarten. Um einen direkten Vergleich zu ermöglichen, wurden die Aminosäurenmengen der betreffenden Nahrungskonzentrationen berechnet, die in den Versuchen verfüttert wurden.

Die Tabellen für Frauenmilch, Kuhmilch und die einzelnen Milcheiweißarten wurden von Adam [3] nach den Daten von Williams¹⁾ zusammengestellt. Die Aminosäurezusammensetzung der anderen verfütterten Proteine stammt aus den Arbeiten von Block und Bolling.

Tab. 19. Zufuhr an Aminosäuren mit den Versuchsnahrungen pro kg Körpergewicht/Tag

Name der Aminosäuren	Frauenmilch	Kuhmilch	Casein	Lactalbumin	Casein-Lactalbumin-Gemisch	Aminovit	Aminotrat	Bovistarin	Kaffolfeisch
	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg
Valin	105	137	163	120	129	212	236	226	174
Leucin	365	390	432	522	482	343	300	330	230
Isoleucin	120	132	156	126	133	264	290	102	188
Phenylalanin	119	140	164	136	141	142	118	150	146
Methionin	46	80	92	72	77	97	90	52	98
Threonin	101	121	138	129	129	124	120	188	138
Lysin	150	160	180	186	179	240	188	234	242
Arginin	104	102	116	144	107	98	114	170	280
Histidin	40	50	60	42	46	88	78	57	88
Tryptophan	49	38	39	62	54	30	38	54	39
Glykokoll	0	10	1	0	3			60	150
Alanin	56	59	68	78	74			—	120
Tyrosin	117	138	164	104	122			159	102
Serin	110	127	150	120	126			183	162
Cystin	65	23	12	92	66	54	80	194	39
Asparaginsäure	185	132	126	287	229			259	150
Glutaminsäure	368	540	660	409	482			427	406
Prolin	128	182	243	120	157			—	180

In der Darstellung folgen nun die Einfuhr- und Ausfuhrbilanzen der Aminosäuren bei verschiedenen Nahrungen. In der ersten Spalte ist immer der aus der Frauenmilchzufuhr bei gesunden Säuglingen errechnete Bedarf an einzelnen Aminosäuren angegeben. In der zweiten Spalte ist die Aminosäurezufuhr bei der in den einzelnen Versuchen verwendeten Trinkmenge aufgeführt. In der dritten Spalte ist dann die Einfuhr an einzelnen Aminosäuren pro kg Körpergewicht bei den verschiedenen Nahrungen berechnet worden. Da bei allen Ernährungsversuchen gesunde und dystrophische Säuglinge mit um 5000 g liegenden Körpergewichten ausgewählt wurden, ist in dieser Spalte die Aminosäurezufuhr durch 5 geteilt worden. In den beiden folgenden Spalten ist die gesamte Tagesausscheidung der Aminosäuren aufgeführt.

Wenn die pro kg Körpergewicht zugeführte Menge an einer Aminosäure bei einer Ernährungsart den Minimalbedarf nicht erreicht, so ist der betreffende Wert halbfett gedruckt. Ebenso ist in der vorletzten Spalte jeder Wert

halbfett gedruckt, bei dem die Aminosäurenausscheidung im Harn den Wert bei Frauenmilchernährung gesunder Säuglinge übertrifft.

Als erste Tabelle folgt die Einfuhr- und Ausfuhrbilanz von Aminosäuren bei Frauenmilchernährung von gesunden Säuglingen.

Tab. 20. Ein- und Ausfuhrbilanz bei Frauenmilchernährung von gesunden Säuglingen mit Körpergewichten um 5000 g.

Name der Aminosäure	Tgl. Bed. mg/kg K.-Gew.	Einfuhr mg/800 g	Einfuhr mg/kg K.-Gew.	Ges. Auss. Harn mg	Ges. Auss. Stuhl mg
Valin	105	528	105	2,0	8,0
Leucin	365	1824	365	2,4	8,4
Isoleucin	120	600	120	—	—
Phenylalanin	119	595	119	—	2,0
Methionin	46	232	46	—	1,2
Threonin	101	504	101	2,0	1,6
Lysin	150	752	150	1,0	1,4
Arginin	104	522	104	2,6	2,8
Histidin	40	200	40	4,0	4,0
Tryptophan	49	248	49	—	—
Glykokoll	0	0	0	14,2	4,2
Alanin	56	280	56	4,3	5,2
Tyrosin	117	584	117	2,2	1,0
Serin	110	552	110	—	2,4
Cystin	65	328	65	1,4	1,0
Asparaginsäure	185	928	185	4,6	2,6
Glutaminsäure	368	1840	368	9,5	4,2
Prolin	128	640	128	—	—

An Hand der Aminosäurenausscheidung im Harn und Stuhl bei Frauenmilchernährung von gesunden Säuglingen sollen noch die bereits vorher erwähnten Besonderheiten erläutert werden. Im Harn sind bei Frauenmilchernährung mehrere essentielle Aminosäuren wie Isoleucin, Phenylalanin, Methionin und Tryptophan nie nachgewiesen worden. Die Ausscheidung dieser Aminosäuren liegt unterhalb der papierchromatographisch nachweisbaren Grenzmengen. Bei den anderen essentiellen Aminosäuren liegt die tägliche Gesamtausscheidung im Harn unter 1% der täglichen Zufuhr. Nur bei Histidin wurden 2% der eingeführten Menge wieder ausgeschieden. Über die relativ hohe Histidinausscheidung im Harn bei Säuglingen wurde bereits von Schreier und Plückthun berichtet. Die Ausscheidung der nichtessentiellen Aminosäuren im Harn ist wesentlich höher. Da die nichtessentiellen Aminosäuren aus den essentiellen im Organismus gebildet werden können, ist eine bilanzmäßige Erfassung ihrer Verwertung nicht möglich. Besonders die Ausscheidung von Glykokoll unterstreicht diese Tatsache. Obwohl Glykokoll

im Frauenmilchweiß nicht vorhanden zu sein scheint, stellt diese Aminosäure mengenmäßig den größten Anteil aller im Harn ausgeschiedenen Aminosäuren. Glykokoll kann nämlich von fast allen lebenden Organismen synthetisiert werden. Die Ausscheidung der Aminosäuren im Stuhl ist gegenüber der im Harn relativ hoch. Hier ist die Ausscheidung unabhängig vom Angebot. Von der in mehr als dreifacher Menge angebotenen essentiellen Aminosäure Leucin erscheint ungefähr genau soviel im Stuhl wie von Valin. Ebenso ist der Histidinwert im Stuhl relativ hoch und beträgt 10% der Zufuhr. Bei den nichtessentiellen Aminosäuren entsprechen die Werte im Stuhl ebenfalls nicht der Einfuhr. Die in größten Mengen angebotene Aminosäure Glutaminsäure wird in gleichen Mengen ausgeschieden wie Glykokoll. Diese kurzen Hinweise zeigen erneut, daß die Aminosäureausscheidung im Stuhl nicht direkt von der Nahrung beeinflusst wird.

In Tab. 21 ist die Einfuhr- und Ausfuhrbilanz gesunder Säuglinge bei Ernährung mit $\frac{2}{3}$ Kuhmilch mit 2% Mehlabkochung und 5% Nährzucker zusammengestellt.

Tab. 21. Ein- und Ausfuhrbilanz bei mit $\frac{2}{3}$ Kuhmilch + 2% Mehlabkochung und 5% Nährzucker ernährten gesunden Säuglingen mit Körpergewichten um 5000 g.

Name der Aminosäure	Tgl. Bed. mg/kg K.-Gew.	Einfuhr mg/600 g	Einfuhr mg/kg K.-Gew.	Ges. Aussch. Harn mg	Ges. Aussch. Stuhl mg
Valin	106	684	137	4,8	6,4
Leucin	365	1950	390	4,0	4,5
Isoleucin	120	660	132	—	—
Phenylalanin	119	702	140	1,8	—
Methionin	46	402	80	—	—
Threonin	101	606	121	3,2	0,8
Lysin	150	798	160	2,8	1,0
Arginin	104	510	102	4,8	—
Histidin	40	252	50	4,8	4,0
Tryptophan	49	192	38	—	—
Glykokoll	0	48	10	24,6	3,6
Alanin	56	294	59	7,6	4,2
Tyrosin	117	690	138	2,2	—
Serin	110	636	127	4,4	—
Cystin	65	114	23	—	1,0
Asparaginsäure	185	660	132	8,9	2,6
Glutaminsäure	368	2700	540	16,7	3,0
Prolin	128	908	182	—	—

Bei Ernährung mit $\frac{2}{3}$ Kuhmilch und Zusätzen werden alle Aminosäuren außer Cystin und Tryptophan in größeren Mengen angeboten als mit Frauenmilch. Der Argininbedarf wird gerade gedeckt. Die Cystinmenge erreicht in $\frac{2}{3}$ Kuhmilch also nicht den Minimalbedarf des gesunden

Säuglings. Tryptophan wird in mäßig den Bedarf unterschreitenden Mengen angeboten. Der Gehalt an diesen beiden Aminosäuren stellt den begrenzenden Faktor für die Synthese von Eiweiß bei $\frac{1}{2}$ Kuhmilchfütterung dar. Die im Überschuß angebotenen Aminosäuren werden im Harn vermehrt ausgeschieden, während Cystin und Tryptophan nicht nachweisbar sind. Die Ausscheidung beträgt für die meisten essentiellen Aminosäuren weniger als 1% der Zufuhr, nur bei Histidin etwas mehr.

Bei den nicht essentiellen Aminosäuren ist die Ausscheidung meist größer als bei Frauenmilchernährung. Die Steigerung beträgt bei einzelnen Aminosäuren teilweise 100% und mehr. Nur Cystin wird in der Frauenmilchperiode von den gesunden Säuglingen vermehrt gegenüber Kuhmilchernährung ausgeschieden.

Am Maß der Aminosäureausscheidung im Harn gemessen, ist die $\frac{1}{2}$ Kuhmilch der Frauenmilch bei gesunden Säuglingen unterlegen. Die vermehrte Zufuhr an einzelnen, besonders den essentiellen Aminosäuren, liegt unter 100%, die Ausscheidung dagegen gegenüber der bei Frauenmilch beobachteten über 100%. Das Gesamteiweiß der Kuhmilch kann infolge des Unterangebotes in Cystin und der im Verhältnis zu anderen Aminosäuren geringeren Tryptophanzufuhr nicht in den zugeführten Mengen zur Eiweißneubildung vom gesunden Säugling verwertet werden. Ein großer Teil der zugeführten Aminosäuren geht für die Eiweißsynthese durch Oxydation und Ausscheidung verloren.

Die Aminosäureausscheidung im Stuhl bei Ernährung mit $\frac{1}{2}$ Kuhmilch ist geringer als bei Frauenmilchernährung. Eine Abhängigkeit von der Höhe der Zufuhr bei der Ausscheidung einzelner Aminosäuren besteht nicht.

Das Hauptanliegen der vorliegenden Untersuchungen bestand darin, verschiedene Eiweiße auf ihre Verwertung und ihre Eignung zur Ernährung dystrophischer Säuglinge zu prüfen. Die gleichen, bei den gesunden Säuglingen geprüften Nahrungen wurden zuerst bei Dystrophikern angewendet und ihr Einfluß auf die Aminosäureausscheidung im Harn und Stuhl untersucht.

In Tab. 22 ist die Einfuhr- und Ausfuhrbilanz bei Ernährung von dystrophischen Säuglingen mit Frauenmilch zusammengestellt.

Die Harnausscheidung der meisten Aminosäuren liegt bei den dystrophischen Säuglingen, die mit Frauenmilch ernährt wurden, deutlich über den Werten, die bei gesunden beobachtet wurden. Die ausgeschiedenen Mengen sind teilweise über 100% gegenüber den bei gesunden Säuglingen gesteigert, so bei Leucin und Glutaminsäure. Bei den anderen beträgt die Steigerung etwa 50%.

Die Stuhlausscheidung an Aminosäuren bewegt sich bei den dystrophischen Säuglingen auf etwa der gleichen Höhe wie bei den gesunden. Ein Unterangebot an einzelnen Aminosäuren kann in diesem Fall nicht

Tab. 22. Ein- und Ausfuhrbilanz bei Frauenmilchernährung von dystrophischen Säuglingen mit Körpergewichten um 5000 g.

Name der Aminosäure	Tgl. Bed. mg/kg K.-Gew.	Einfuhr mg/800 g	Einfuhr mg/kg K.-Gew.	Ges. Aussch. H a r n mg	Ges. Aussch. S t u h l mg
Valin	105	528	105	2,4	7,8
Leucin	365	1824	365	6,2	9,0
Isoleucin	120	600	120	—	—
Phenylalanin	119	616	119	1,1	—
Methionin	46	232	46	2,8	1,2
Threonin	101	504	101	2,4	1,2
Lysin	150	752	150	2,6	1,2
Arginin	104	522	104	3,8	2,2
Histidin	40	200	40	1,1	4,0
Tryptophan	49	248	49	—	—
Glykokoll	—	—	—	18,2	5,8
Alanin	56	280	56	7,4	6,2
Tyrosin	117	584	117	3,7	1,0
Serin	110	552	110	5,4	1,4
C y s t i n	65	328	65	3,4	1,0
Asparaginsäure	185	928	185	9,2	1,6
Glutaminsäure	368	1840	368	19,6	3,8
Prolin	128	640	128	—	—

berechnet werden, da der Bedarf des dystrophischen Säuglings noch nicht sicher bekannt ist. So ist auch die Beobachtung der durch das Minimum-gesetz verursachten Veränderungen der Aminosäureausscheidung bei diesen Kindern nicht möglich.

Tab. 23 zeigt die Verhältnisse bei dystrophischen Säuglingen, die mit $\frac{2}{3}$ Kuhmilch + 2% Mehlabkochung und 5% Nährzucker ernährt wurden.

Gegenüber den Mindestmengen an Aminosäuren, die täglich für gesunde Säuglinge dieser Altersstufe nötig sind, werden alle Aminosäuren außer C y s t i n und T r y p t o p h a n von den essentiellen mit der $\frac{2}{3}$ Kuhmilch in genügenden Mengen angeboten. Trotzdem werden C y s t i n und T r y p t o p h a n im H a r n ausgeschieden, und zwar mehr als bei gesunden Säuglingen, die mit Frauenmilch als Nahrung oft schlechter gedeihen als mit geeigneten Kuhmilchmischungen. Auch Frühgeborene, die ebenso wie dystrophische Säuglinge einen erhöhten Eiweißbedarf haben, gedeihen mit proteinreichen Milchzubereitungen besser als mit Frauenmilch (G o r d o n, L e v i n e und M c N a m a r r a).

Auch folgende Beobachtung von S c o t t und N o r r i s bestätigt die Anpassung der Muttermilch an den Eiweißbedarf des gesunden Säuglings. Während die meisten als wertvoll bekannten Eiweißarten wie Ovalbumin, Vollei, Fleisch und Casein für viele Tierarten im Ernährungsversuch gute Wachstums- und Erhaltungswerte geben, hat eingeeingte Frauenmilch, in

den anderen Proteinen entsprechenden Konzentrationen gegeben, trotz Vitamin- und Mineralanreicherung bei der Ratte nur einen geringen Nährwert. Nach Ansicht der erwähnten Autoren soll der schlechte Ernährungserfolg auf das Frauenmilcheiweiß zurückzuführen sein.

Tab. 23. Ein- und Ausfuhrbilanz bei mit $\frac{2}{3}$ Kuhmilch + 2% Mehlabkochung und 5% Nährzucker ernährten dystrophischen Säuglingen mit Körpergewichten um 5000 g.

Name der Aminosäure	Tgl. Bed. mg/kg K.-Gew.	Einfuhr mg/600 g	Einfuhr mg/kg K.-Gew.	Ges. Aussch. H a r n mg	Ges. Aussch. S t u h l mg
Valin	106	684	137	2,0	6,0
Leucin	365	1950	390	4,3	5,6
Isoleucin	120	660	132	—	—
Phenylalanin	119	702	140	1,0	—
Methionin	46	402	80	1,0	—
Threonin	101	606	121	2,8	1,0
Lysin	150	798	160	2,3	1,0
Arginin	104	510	102	2,6	1,4
Histidin	40	252	50	5,4	4,0
Tryptophan	49	192	38	0,9	—
Glykokoll	0	48	10	21,2	3,2
Alanin	56	294	59	5,3	3,6
Tyrosin	117	690	138	0,6	1,0
Serin	110	636	127	2,2	1,0
C y s t i n	65	114	23	2,2	1,0
Asparaginsäure	185	660	132	7,7	2,2
Glutaminsäure	368	2700	540	13,1	2,6
Prolin	128	908	182	0,6	1,2

Die niedrige Aminosäureausscheidung bei Ernährung mit $\frac{2}{3}$ Kuhmilch gegenüber Frauenmilch muß so gedeutet werden, daß der darin überwiegende Eiweißkörper, das Casein, für den spezifischen Zweck, die Behebung der Körpereiwweißverarmung, besser geeignet ist als das in geringeren Konzentrationen angebotene Eiweißgemisch der Frauenmilch. In anderen Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß Casein bei dystrophischen Säuglingen Serumeiweiß besser regeneriert als z. B. Lactalbumin (Thurau [1]).

Diese Befunde stimmen auch mit den im Tierversuch erhaltenen Ergebnissen überein. Whipple und Robscheit-Robbins fanden, daß bei anämischen und hypoproteinämischen Hunden, bei denen alles Nahrungseiweiß für die Proteinneubildung herangezogen wird, Casein alle anderen Proteine wie Eier-Eiweiß, Lactalbumin, Fleisch u. a. in seinem Regenerationswert übertraf. Die Überlegenheit caseinreicher Nahrung beim dystrophischen Säugling kann einmal an seinem hohen Phosphorgehalt liegen, der für Zellneubildung und den Aufbau von Nucleoproteiden wichtig ist.

Aber auch die Aminosäurezusammensetzung der Kuhmilch dürfte für die günstige Wirkung bei Dystrophie mit Eiweißverarmung von Bedeutung sein. Nach den vorliegenden Befunden ist es durchaus wahrscheinlich, daß sich der Aminosäurebedarf im dystrophischen Zustand ändert. Besonders am Beispiel der schwefelhaltigen Aminosäuren läßt sich diese Vermutung bestätigen. Während dystrophische Säuglinge bei Ernährung mit $\frac{1}{3}$ Kuhmilch trotz zu geringen Angebotes Cystin weiter im Harn ausscheiden, ist die Methioninausscheidung trotz stark erhöhten Angebotes geringer als bei Frauenmilchernährung. Methionin dürfte demnach im dystrophischen Zustand vermehrt vom Säugling benötigt werden.

In Tab. 24 wird die Einfuhr- und Ausfuhrbilanz bei Ernährung mit Lactana (Töpfer, Dietmannsried), das auch eine $\frac{1}{3}$ Kuhmilch, aber mit Dexamyl darstellt und noch Bifiduswuchsstoff nach Adam enthält, gebracht.

Tab. 24. Ein- und Ausfuhrbilanz bei mit Lactana ernährten dystrophischen Säuglingen mit Körpergewichten um 5000 g.

Name der Aminosäure	Tgl. Bed. mg/kg K.-Gew.	Einfuhr mg/600 g	Einfuhr mg/kg K.-Gew.	Ges. Aussch. Harn mg	Ges. Aussch. Stuhl mg
Valin	106	684	137	1,6	7,0
Leucin	365	1950	390	4,2	8,2
Isoleucin	120	660	132	—	—
Phenylalanin	119	702	140	1,0	—
Methionin	46	402	80	1,0	2,0
Threonin	101	606	121	3,0	1,0
Lysin	150	798	160	3,6	1,0
Arginin	104	510	102	1,4	3,2
Histidin	40	252	50	4,0	3,2
Tryptophan	49	192	38	—	—
Glykokoll	—	48	10	19,5	3,2
Alanin	56	294	59	7,6	4,5
Tyrosin	117	690	138	—	1,0
Serin	110	636	127	2,8	2,0
Cystin	65	342	68	2,2	—
Asparaginsäure	185	660	132	6,8	3,8
Glutaminsäure	368	2700	540	16,6	4,2
Prolin	128	908	182	—	1,2

Wie bereits im Kapitel über die Versuchsergebnisse erwähnt, war die Aminosäureausscheidung im Harn bei Ernährung mit Lactana etwas geringer als bei $\frac{1}{3}$ Kuhmilch mit Mehl- und Nährzuckerzusatz, die Aminosäureausscheidung im Stuhl dagegen deutlich größer. Der letzte Befund wurde durch die Änderung der Darmflora nach der acidophilen Seite (Bifidusflora) bei Lactana als Nahrung erklärt.

Im Harn ist die Aminosäureausscheidung, besonders die der essentiellen geringer als bei der normalen Kuhmilchernährung. Das kann einmal durch den etwas höheren Kohlenhydratanteil in „Lactana“ bedingt sein. Wir möchten aber annehmen, daß auch die Darmflora einen Einfluß auf die günstigere Verwertung hat. Wie bereits erwähnt, hat die sich bei Lactana-ernährung bildende Bifidusflora einen geringeren Bedarf an Aminosäuren für den Eigenstoffwechsel als die aus Colibakterien und anderen Arten bestehende Mischflora des normal ernährten Flaschenkindes. Der Säugling erhält so zumindest im von Bakterien besiedelten unteren Dünndarm mehr resorptionsfähige Aminosäuren als bei Coliflora. Die auffällige Vermehrung der freien Aminosäuren im Bifidusstuhl weist ferner darauf hin, daß die fermentative Verdauung im Darm weiter geht als bei Colimischflora, bei der der Abbau der Proteine zum großen Teil nur bis zur Stufe der Polypeptide geht. So erhält der Säugling beim Vorhandensein von Bifidusflora im Darm einmal mehr Aminosäuren durch die geringere bakterielle Zerstörung, und bekommt andererseits durch besseren Ablauf der Verdauungsvorgänge mehr resorptionsfähige Aminosäuren zur Verfügung. Es ist damit zu rechnen, daß Colibakterien, besonders die pathogenen Typen, durch Toxinbildung und durch die fermentative Spaltung von Aminosäuren in Indol, Phenol, Histamin usw. den normalen Ablauf der Verdauungsvorgänge sowie den des intermediären Stoffwechsels erheblich stören. Die vermehrte Ausscheidung von Indolkörpern im Harn beim künstlich ernährten

Tab. 25. Ein- und Ausfuhrbilanz bei Ernährung mit 2,5% Casein von dystrophischen Säuglingen mit Körpergewichten um 5000 g.

Name der Aminosäure	Tgl. Bed. mg/kg K.-Gew.	Einfuhr mg/600 g	Einfuhr mg/kg K.-Gew.	Ges. Aussch. Harn mg	Ges. Aussch. Stuhl mg
Valin	106	816	163	3,9	4,8
Leucin	365	2160	432	3,2	5,9
Isoleucin	120	780	156	—	—
Phenylalanin	119	822	164	—	2,5
Methionin	46	462	92	—	—
Threonin	101	690	138	2,2	—
Lysin	150	900	180	2,2	2,9
Arginin	104	582	116	2,3	—
Histidin	40	300	60	4,6	2,7
Tryptophan	49	198	39	—	—
Glykokoll	0	6	1	21,2	4,1
Alanin	56	342	68	5,4	2,4
Tyrosin	117	822	164	—	—
Serin	110	750	150	—	3,5
Cystin	65	60	12	—	—
Asparaginsäure	185	630	126	5,9	4,0
Glutaminsäure	368	3300	660	16,1	5,2

Kind mit Coliflora im Gegensatz zum Brustkind ist eine weitere Folge dieser im Darm sich abspielenden Vorgänge.

Diese Befunde, nach denen beim Vorhandensein einer Bifidusflora im Darm die Aminosäurenverwertung und der Aminosäurenabbau besser ist als bei Mischflora, zeigen, daß die Bifidusflora beim Brustkind eine physiologische symbiontische Bedeutung hat. Die Bifidusflora wurde bisher nur als Indikator für ein acidophiles Milieu im Dickdarm angesehen. Es erscheint nach den oben wiedergegebenen Befunden als sinnvoll und nützlich, auch beim künstlich ernährten Säugling eine Bifidusflora im Darm zu erzeugen.

Tab. 25 zeigt die Bilanz bei Ernährungsversuchen mit Casein als Nahrungseiweiß.

Bei Ernährung mit 2,5% Casein werden fast alle Aminosäuren in größeren Mengen angeboten, als es nach dem Minimalbedarf notwendig ist. Der Tryptophanbedarf wird allerdings nur zu $\frac{4}{5}$ gedeckt, der von Cystin sogar nur zu $\frac{1}{5}$. Außerdem wird Asparaginsäure in zu geringen Mengen angeboten.

Die Aminosäureausscheidung im Harn liegt für alle Aminosäuren, sowohl der essentiellen als auch der nichtessentiellen, höher als bei Frauenmilchernährung von gesunden Säuglingen. Die Steigerung der Ausscheidung ist bei den essentiellen nicht sehr hoch und beträgt niemals über 50%.

Trotz des Unterangebotes an zwei essentiellen Aminosäuren wird Casein von dystrophischen Säuglingen relativ gut verwertet. Ein ähnliches Verhalten wurde schon bei der Ernährung mit normalen % Kuhmilchmischungen beobachtet. Wie bereits vorher ausgeführt, scheint beim dystrophischen Säugling der Cystinbedarf gegenüber dem an Methionin zurückzutreten.

Die im Minimum angebotenen Aminosäuren Tryptophan und Cystin sind bei dieser Ernährungsart weder im Harn noch im Stuhl nachgewiesen worden. Die Mehrausscheidung der anderen Aminosäuren im Harn entspricht dem Minimumgesetz.

Im Stuhl liegt die Ausscheidung unter den bei Frauenmilchernährung gesunder Säuglinge beobachteten Werten.

Zum Vergleich wird in Tab. 26 die Bilanz bei Lactalbuminernährung dystrophischer Säuglinge gebracht.

Bei Zufuhr von 2,5% Lactalbumin mit 2% Mehlabkochung und 5% Nährzucker werden alle essentiellen Aminosäuren in den Minimalbedarf übersteigenden Mengen zugeführt. Nur Prolin und Tyrosin erreichen mit dieser Nahrung die geforderten Minimalsätze nicht. Die Mengen, die zugeführt werden, überschreiten die geforderten Mindestsätze nur unwesentlich. Da Lactalbumin der hauptsächliche Proteinbestandteil der Frauenmilch ist, stimmen die mit der Lactalbuminernährung zugeführten Amino-

Tab. 26. Ein- und Ausfuhrbilanz bei Ernährung mit 2,5% Lactalbumin von dystrophischen Säuglingen mit Körpergewichten um 5000 g.

Name der Aminosäure	Tgl. Bed. mg/kg K.-Gew.	Einfuhr mg/600 g	Einfuhr mg/kg K.-Gew.	Ges. Aussch. H a r n mg	Ges. Aussch. S t u h l mg
Valin	106	600	120	4,0	3,8
Leucin	365	2610	522	3,6	5,0
Isoleucin	120	630	126	—	—
Phenylalanin	119	678	136	—	—
Methionin	46	360	72	—	2,4
Threonin	101	648	129	—	—
Lysin	150	930	186	—	3,9
Arginin	104	720	144	4,0	—
Histidin	40	210	42	—	—
Tryptophan	49	312	62	—	1,2
Glykokoll	0	0	0	19,8	6,0
Alanin	56	390	78	5,6	2,9
Tyrosin	117	522	104	—	1,0
Serin	110	600	120	4,1	2,7
C y s t i n	65	462	92	3,2	—
Asparaginsäure	185	1434	287	5,2	5,1
Glutaminsäure	368	2046	409	14,3	5,8
Prolin	128	600	120	—	—

säurenmengen, besonders in ihrem Verhältnis untereinander, gut mit den Bedarfszahlen überein, da diese aus der Frauenmilchzufuhr bei gesunden Säuglingen berechnet wurden. Trotzdem werden einige Aminosäuren in relativ großen Mengen ausgeschieden, so z. B. von den essentiellen Arginin und Cystin. Das kommt wahrscheinlich daher, daß die Bedarfszahlen des dystrophischen Säuglings anders sind als die des gesunden, die hier infolge Fehlens anderer Werte auch für den Aminosäurenbedarf des Dystrophikers genommen werden mußten.

Im Harn werden relativ wenig essentielle Aminosäuren, dagegen fast alle nichtessentiellen ausgeschieden. Die Werte liegen höher als bei Frauenmilchernährung gesunder Säuglinge. Die Steigerung ist jedoch gering und geht über 50% nicht hinaus. Eine Beeinflussung durch das Minimumgesetz ist bei diesen Ernährungsversuchen mit Lactalbumin nicht zu beobachten, da alle essentiellen Aminosäuren in den Bedarf überschreitenden Mengen angeboten werden.

Im Stuhl ist die Aminosäurenausscheidung geringer als bei Frauenmilchernährung. Dagegen liegen relativ viel Aminosäuren in freier Form vor. Diese Vermehrung der Ausscheidung freier Aminosäuren hängt wahrscheinlich mit der bei Lactalbuminernährung sich bildenden azidophilen Darmflora (Enterokokken) zusammen.

In Tab. 27 wird die Einfuhr- und Ausfuhrbilanz einer Lactalbumin-Caseinmischung gebracht, in der beide Proteine in dem Mischungsverhältnis der Frauenmilch vorliegen. Der Gesamtproteingehalt dieser an die Frauenmilch im Eiweißanteil adaptierten Nahrung war jedoch mit 1,8% etwas größer als durchschnittlich in Frauenmilch.

Tab. 27. Ein- und Ausfuhrbilanz bei Ernährung von dystrophischen Säuglingen mit einer 1,8% Lactalbumin-Caseinmischung.

Name der Aminosäure	Tgl. Bed. mg/kg K.-Gew.	Einfuhr mg/800 g	Einfuhr mg/kg K.-Gew.	Ges. Aussch. Harn mg	Ges. Aussch. Stuhl mg
Valin	106	648	129	2,0	8,2
Leucin	365	2408	482	2,0	8,0
Isoleucin	120	664	133	—	—
Phenylalanin	119	704	141	—	—
Methionin	46	384	77	—	2,0
Threonin	101	648	129	2,0	1,6
Lysin	150	896	179	2,0	1,0
Arginin	104	536	107	2,6	2,0
Histidin	40	232	46	2,0	2,0
Tryptophan	49	272	54	—	—
Glykokoll	0	16	3	15,6	4,6
Alanin	56	368	74	5,2	3,0
Tyrosin	117	608	122	1,2	1,0
Serin	110	632	126	3,0	2,0
Cystin	65	328	66	—	—
Asparaginsäure	185	1144	229	4,0	2,0
Glutaminsäure	368	2408	482	10,8	3,0
Prolin	128	784	157	—	—

Alle Aminosäuren werden in diesem Lactalbumin-Caseingemisch in Mengen angeboten, die den für gesunde Säuglinge berechneten Mindestbedarf etwas übersteigen. Der Cystinbedarf wird allerdings gerade gedeckt.

Die Aminosäurenausscheidung ist entsprechend dem günstigen Angebot relativ gering. Von den essentiellen Aminosäuren zeigt nur Lysin gegenüber den Werten bei mit Frauenmilch ernährten gesunden Säuglingen eine etwas gesteigerte Ausscheidung. Die nichtessentiellen Aminosäuren weisen dagegen mäßig erhöhte Werte auf. Die Steigerung beträgt nur bei Glutaminsäure über 100%, liegt aber bei den anderen unter 50%. Die relativ in kleinsten Mengen angebotene essentielle Aminosäure Cystin erscheint nicht im Harn.

Die Aminosäurenausscheidung im Stuhl liegt etwa in der gleichen Größenordnung wie bei Casein und Lactalbumin als Nahrungseiweiß. Ebenso wie bei Lactalbuminernährung lag der größte Teil der Aminosäuren in

freier Form vor. Die Darmflora bestand, wie bereits erwähnt, vorwiegend aus azidophilen Keimen.

Die Verwertung des verfütterten Lactalbumin-Caseingemisches war im Ernährungsversuch bei dystrophischen Säuglingen nach den eben berichteten Befunden recht gut. Die Aminosäureausscheidung im Harn war bei den so ernährten dystrophischen Säuglingen geringer als bei Ernährung mit Frauenmilch. Dieser günstige Effekt dürfte einmal durch das gegenüber Frauenmilch höher liegende Angebot an einzelnen Aminosäuren, besonders an Methionin und Leucin bedingt sein. Andererseits scheint die Erhöhung des Gesamteiweißanteils der Nahrung für die günstige Verwertung von Bedeutung zu sein. Auch gegenüber den einzelnen Bestandteilen des Gemisches, nämlich Lactalbumin und Casein in reiner Form, erscheint die Verwertung verbessert. Es scheint so, als ob die Aminosäuren von Lactalbumin und Casein sich günstig ergänzen, so daß alle Bedürfnisse an einzelnen Aminosäuren beim dystrophischen Säugling befriedigt werden.

Die beiden nächsten Tabellen bringen die Einfuhr- und Ausfuhrbilanz bei Ernährung mit den beiden Proteinhydrolysaten, die beide mit 10% Dexamyl- (Töpfer)-Zusatz verfüttert wurden. Da für die nichtessentiellen Aminosäuren die Zusammensetzung der beiden verwendeten Proteinhydrolysate nicht restlos bekannt war, wurden die Bilanzen nur für die essentiellen aufgestellt, da eigentlich die Bilanzen nur für diese von wesentlicher Bedeutung sind. Der Cystingehalt der verwendeten Präparate wurde in eigenen Untersuchungen kolorimetrisch nach Hess und Sullivan bestimmt, da diese Aminosäure beim Säugling zu den essentiellen zu rechnen ist.

Tab. 28. Ein- und Ausfuhrbilanz bei Ernährung mit 2,5% Aminovit + 10% Dexamyl von dystrophischen Säuglingen mit Körpergewichten um 5000 g.

Name der Aminosäure	Tgl. Bed. mg/kg K.-Gew.	Einfuhr mg/600 g	Einfuhr mg/kg K.-Gew.	Ges. Aussch. Harn mg	Ges. Aussch. Stuhl mg
Valin	106	1062	212	5,1	9,2
Leucin	365	1716	343	7,3	10,2
Isoleucin	120	1320	264	—	—
Phenylalanin	119	708	142	3,6	—
Methionin	46	486	97	2,4	2,8
Threonin	101	618	124	—	1,2
Lysin	150	1200	240	5,4	1,6
Arginin	104	492	98	3,2	3,6
Histidin	40	438	88	7,8	6,0
Tryptophan	49	150	30	—	—
Cystin	65	30/240	54	—	—

Bei Ernährung mit dem enzymatischen Hydrolysat aus Casein Amino-vit werden eine Reihe essentieller Aminosäuren, nämlich Leucin, Arginin, Tryptophan und Cystin in zu geringer, dem Bedarf nicht entsprechender Menge angeboten. Obwohl der Cystingehalt des Proteinhydrolysates durch den in Dexamyl enthaltenen Cystinzusatz ergänzt war, reichte auch die Zufuhr an dieser Aminosäure nicht aus, um den Bedarf zu decken.

Entsprechend der zu geringen Zufuhr wurden einzelne Aminosäuren in sehr großen Mengen im Harn ausgeschieden. Die Ausscheidung übertrifft die bei allen anderen Nahrungen Gesehene beträchtlich. Das früher postulierte Minimumgesetz, das die Aminosäurenausscheidung beeinflussen sollte, scheint bei diesen Versuchen nicht erfüllt zu sein, denn auch die im Minimum angebotenen Aminosäuren Leucin und Arginin erscheinen in größeren Mengen im Harn. Es besteht durchaus die Möglichkeit, daß bei der Verfütterung von intakten Proteinen andere Verwertungs- und Ausscheidungsverhältnisse vorhanden sind als bei der Verfütterung von Proteinhydrolysaten. Von den Kohlenhydraten ist bekannt, daß der eiweißsparende Effekt der Polysaccharide besser ist als der der Mono- und Disaccharide, da bei den Polysacchariden die Aufspaltung und Resorption im Darm langsamer und gleichmäßiger erfolgt (Schreier). Ebenso dürfte es bei den Eiweißen und Proteinhydrolysaten sein. Das gleichzeitige Angebot vieler resorptionsfähiger Aminosäuren im Darm bei Ernährung mit Proteinhydrolysaten dürfte eine schlechtere Verwertung zur Folge haben als die allmähliche Freisetzung von Bausteinen bei der allmählichen Hydrolyse, die im Darm bei der normalen Aufspaltung von Proteinen vonstatten geht. Die vielen resorptionsfähigen Aminosäuren können sich auch gegenseitig bei der Resorption hemmen, da diese kein einfacher Diffusionsvorgang ist, sondern aktive Zelleistungen wie Phosphorylierungen erfordert. So kann auch die relativ hohe Aminosäurenausscheidung im Stuhl, die über der bei Frauenmilchnahrung liegt, dadurch bedingt sein, auch wenn diese teilweise durch das Vorhandensein einer azidophilen Darmflora bei dieser Ernährungsart erklärbar ist.

Bei den Ernährungsversuchen mit dem zweiten Proteinhydrolysat Amino-trat, das durch Säurehydrolyse von Casein gewonnen wird, und das ebenfalls mit Zusatz von 10% Dexamyl (Töpfer) verfüttert wurde, ergab sich die in der folgenden Tabelle zusammengestellte Einfuhr- und Ausfuhrbilanz von Aminosäuren.

Bei Ernährung mit dem Säurehydrolysat Amino-trat werden von den essentiellen Aminosäuren Leucin, Tryptophan und Cystin in Mengen angeboten, die dem geforderten Minimalbedarf an diesen Aminosäuren nicht entsprechen. Der Phenylalaninbedarf wird ebenfalls gerade noch

Tab. 29. Ein- und Ausfuhrbilanz bei Ernährung mit 2,5% Aminovit + 10% Dexamyl von dystrophischen Säuglingen mit Körpergewichten um 5000 g.

Name der Aminosäure	Tgl. Bed. mg/kg K.-Gew.	Einfuhr mg/600 g	Einfuhr mg/kg K.-Gew.	Ges. Aussch. Harn mg	Ges. Aussch. Stuhl mg
Valin	106	1182	236	4,6	8,0
Leucin	365	1500	300	4,2	8,4
Isoleucin	120	1452	290	—	—
Phenylalanin	119	588	118	2,0	2,8
Methionin	46	450	90	—	3,6
Threonin	101	600	120	—	2,0
Lysin	150	942	188	4,0	1,0
Arginin	104	570	114	5,8	6,2
Histidin	40	390	78	4,4	4,0
Tryptophan	49	192	38	—	—
Cystin	65	160/480	32/80	2,0	—

gedeckt. Das Cystindefizit wird durch den Zusatz der gleichen Aminosäure, die in Dexamyl immer zugesetzt ist, ausgeglichen, so daß bei der hier verfütterten Nahrung ein genügendes Angebot bestand. Bei den Einfuhrzahlen in der Tabelle sind deshalb die Cystinwerte im reinen Proteinhydrolysat und nach Zusatz von Dexamyl aufgeführt. Auch bei Verfütterung dieses Säurehydrolysates ist die Aminosäureausscheidung im Harn relativ hoch. Die Ausscheidungswerte liegen jedoch nicht ganz so hoch wie bei dem andern Proteinhydrolysat Aminovit. Als Erklärung dafür muß die Tatsache angesehen werden, daß bei Verfütterung von Aminotrat nur 2 essentielle Aminosäuren, nämlich Leucin und Tryptophan wirklich in unter dem Minimalbedarf liegenden Mengen angeboten werden.

Im Stuhl ist die Aminosäureausscheidung ebenfalls sehr groß, liegt aber in der gleichen Größenordnung wie bei dem anderen Proteinhydrolysat. Die Werte liegen ebenfalls über den bei Frauenmilchernährung beobachteten Zahlen. Was über die wahrscheinlich anderen Verwertungs- und Ausscheidungsverhältnisse bei Verfütterung von Proteinhydrolysaten bei Besprechung der Versuche mit Aminovit gesagt wurde, gilt sinngemäß auch für diese Versuche. Ein Einfluß des Minimumgesetzes auf die Aminosäureausscheidung, der bei den Versuchen mit anderen Proteinen beobachtet und bestätigt werden konnte, ist auch diesmal nicht sicher zu erkennen, denn die in zu geringen Mengen zugeführte Aminosäure Leucin erscheint auch bei Aminotraternahrung im Harn in größeren Mengen.

Die nächste Tabelle bringt die Einfuhr- und Ausfuhrbilanz der Aminosäuren bei Ernährung mit Boviserin (Normal-Rinderserum der Behringwerke), das in 2,5% Konzentration mit Zusatz von 2% Mehlabkochung, 5% Nährzucker und 2% Fett an dystrophische Säuglinge verfüttert wurde.

Tab. 30. Ein- und Ausfuhrbilanz bei Ernährung mit 2,5% Boviserin von dystrophischen Säuglingen mit Körpergewichten um 5000 g.

Name der Aminosäure	Tgl. Bed. mg/kg K.-Gew.	Einfuhr mg/600 g	Einfuhr mg/kg K.-Gew.	Ges. Aussch. Harn mg	Ges. Aussch. Stuhl mg
Valin	106	1128	226	—	2,4
Leucin	365	1650	330	—	2,6
Isoleucin	120	510	102	—	—
Phenylalanin	119	750	150	—	—
Methionin	46	258	52	—	—
Threonin	101	942	188	2,4	2,4
Lysin	150	1170	234	2,4	—
Arginin	104	852	170	6,8	2,2
Histidin	40	288	57	—	2,2
Tryptophan	49	270	54	—	—
Glykokoll	0	300	60	22,8	10,6
Alanin	56	?	?	19,8	3,2
Tyrosin	117	798	159	—	1,6
Serin	110	666	133	1,2	3,0
Cystin	65	972	194	5,2	2,2
Asparaginsäure	185	1296	259	4,2	—
Glutaminsäure	368	2136	427	16,6	4,2
Prolin	128	?	?	—	—

In bezug auf die Deckung des Minimalbedarfes an einzelnen Aminosäuren besteht für Leucin und Isoleucin ein Unterangebot, das aber verhältnismäßig gering ist. Auffällig hoch gegenüber den andern geprüften Eiweißarten ist das reichliche Cystinangebot bei gleichzeitig genügender Methioninzufuhr. Die nach dem Minimumgesetz zu fordernde geringe Ausscheidung an Leucin und Isoleucin wird bestätigt, denn beide Aminosäuren wurden im Harn nicht nachgewiesen. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß bei den hier geschilderten papierchromatographischen Untersuchungen Isoleucin nie nachgewiesen werden konnte.

Die Ausscheidung der essentiellen Aminosäuren im Harn ist bei dieser Ernährungsart auffällig gering. Nur die Arginin- und Cystinausscheidung liegt über den bei Frauenmilchernährung beobachteten Werten. Dagegen ist die Ausscheidung im Harn für einzelne nichtessentielle Aminosäuren verhältnismäßig hoch.

Im Stuhl liegt die Aminosäurenausscheidung unter den bei Frauenmilchernährung beobachteten Werten. Das steht wahrscheinlich in Zusammenhang mit der bei diesem Ernährungsregime auftretenden Mischflora im Darm.

Die letzte in einer Tabelle zusammengefaßte Bilanz ist die bei Ernährung von dystrophischen Säuglingen mit 2,5% Kalbfleisch, 2% Mehlabkochung, 5% Nährzucker und 2% Fett.

Tab. 31. Ein- und Ausfuhrbilanz bei Ernährung mit 2,5% Kalbfleisch von dystrophischen Säuglingen mit Körpergewichten um 5000 g.

Name der Aminosäure	Tgl. Bed. mg/kg K.-Gew.	Einfuhr mg/600 g	Einfuhr mg/kg K.-Gew.	Ges. Aussch. Harn mg	Ges. Aussch. Stuhl mg
Valin	106	870	174	4,0	2,2
Leucin	365	1152	230	8,0	3,0
Isoleucin	120	942	188	—	—
Phenylalanin	119	732	146	—	1,6
Methionin	46	492	98	4,2	—
Threonin	101	690	138	1,6	2,4
Lysin	150	1212	242	2,8	2,2
Arginin	104	1152	230	4,8	4,6
Histidin	40	438	88	4,2	8,4
Tryptophan	49	198	39	—	—
Glykokoll	0	750	150	30,4	4,6
Alanin	56	600	120	16,0	6,4
Tyrosin	117	510	102	1,6	2,6
Serin	110	810	162	8,4	—
Cystin	65	198	39	—	1,4
Asparaginsäure	185	750	150	4,6	2,2
Glutaminsäure	368	2028	406	12,6	4,2
Prolin	128	900	180	—	—

Mit K a l b f l e i s c h als Nahrungseiweiß wird der Minimalbedarf an einigen Aminosäuren für den Säugling nicht gedeckt. Es besteht ein deutliches Leucindefizit, so daß nur 60% des Bedarfes gedeckt sind. Auch Tryptophan und Cystin werden in zu geringen Mengen angeboten. Gleichzeitig besteht ein Tyrosin- und Asparaginsäureunterangebot, das ohne Bedeutung sein dürfte.

Die Aminosäurenausscheidung im Harn ist infolge des Unterangebotes an einigen wichtigen Aminosäuren gegenüber der Ausscheidung bei Frauenmilchernährung von gesunden Säuglingen stark erhöht. Sie beträgt für die essentiellen Aminosäuren Valin, Leucin, Methionin und Lysin über 100%, bei einzelnen anderen liegt sie etwas tiefer. Bei den essentiellen Aminosäuren werden im Durchschnitt 0,5–1,0% der Zufuhr wieder eliminiert. Von den im Minimum angebotenen essentiellen Aminosäuren werden Tryptophan und Cystin nicht nachgewiesen, während die Leucinausscheidung im Harn doch recht erheblich ist. Da es sich bei den Werten in den Tabellen um die durchschnittliche tägliche Ausscheidung mehrerer Säuglinge handelt, kann das kaum ein Zufallsergebnis sein. Wie bereits bei den Ernährungsversuchen mit Proteinhydrolysaten dargestellt ist, scheint das Minimumgesetz doch nur eine begrenzte Möglichkeit zur Erklärung der Aminosäurenausscheidung in Abhängigkeit von der Ernährung zu besitzen.

Die Ausscheidung von Aminosäuren im *Stuhl* liegt etwa in der gleichen Größenordnung wie bei Ernährung mit *Boviserin* als Nahrungseiweiß. Der Anteil der freien Aminosäuren an der Gesamtausscheidung ist etwas größer. Es ist wahrscheinlich, daß dieser Befund mit der azidophilen Mischflora, die sich bei dieser Ernährungsart bildete, in Zusammenhang steht.

Die in den Tabellen vorher wiedergegebenen Befunde sind quantitative Untersuchungen über die Aminosäurenverwertung bei Ernährung gesunder und dystrophischer Säuglinge mit verschiedenen Proteinen. Die Aminosäurenausscheidung im *Harn* kann für die essentiellen als Maß ihrer Verwertung angesehen werden. Die Ausscheidung ist für jede dieser Aminosäuren verschieden, da unterschiedliche Mengen retiniert werden. So entspricht sie quantitativ der Retention. Diese Feststellungen gelten jedoch nur, wenn eine genügend lange Versuchsdauer bei mehreren Kindern die Aufstellung von Durchschnittswerten erlaubt. Das ist bei den hier geschilderten Untersuchungen unseres Erachtens der Fall.

Die Aminosäurenausscheidung im *Stuhl* ist nach den vorliegenden Befunden nicht allein von der Zufuhr abhängig. Die *Darmflora* beeinflusst die Stuhlamino-säuren entweder durch Neubildung aus einfachen Stickstoffsubstanzen oder durch Zerstörung in beträchtlichem Ausmaß. Die Aminosäuren im *Stuhl* können deshalb nicht für die Berechnung der Verwertung herangezogen werden.

3. Aufstellung eines Index für die biologische Wertigkeit von Eiweißen für den gesunden und dystrophischen Säugling

Es geht weiter darum, aus den Versuchsergebnissen über die Verwertung von Aminosäuren einen Zahlenwert zu erhalten, der dem biologischen Wert einzelner Eiweiße für den gesunden und den dystrophischen Säugling entspricht. In der folgenden Tabelle ist der Versuch gemacht worden, einen Index für die Verwertung der einzelnen Proteine aufzustellen. Für alle essentiellen Aminosäuren wurde für jede verfütterte Eiweißart die Ausscheidung im *Harn* in Prozent der Zufuhr berechnet. Daraus wird ein in Prozenten angegebener Wert erhalten, der angibt, wieviel von der betreffenden Aminosäuren nicht retiniert wird. Der Durchschnitt aller dieser Werte gibt einen Maßstab für die Verwertung eines Proteins und entspricht der biologischen Wertigkeit. Da es sich um das Teilungsergebnis der Durchschnittswerte durch die Zahl der nachgewiesenen Aminosäuren handelt, wurde der erhaltene Wert *Aminosäurenausscheidungsquotient* genannt. Die Beziehung zur biologischen Wertigkeit ist allerdings umgekehrt, denn der *Aminosäurenausscheidungsquotient* ist um so kleiner, je besser die Verwertung eines Proteins und damit seine biologische Wertigkeit ist.

Der erhaltene Wert kann zum direkten Vergleich des Nährwertes verschiedener Proteinarten dienen. Alle anderen, bisher gebräuchlichen Methoden zur Untersuchung der biologischen Wertigkeit von Eiweißen vergleichen die untersuchten Proteinarten ebenfalls und geben die erhaltenen Werte in Zahlen an, um einen einfachen Überblick zu ermöglichen. In Tab. 32 werden die durchschnittlichen Retentionswerte für alle essentiellen Aminosäuren bei allen untersuchten Eiweißarten zusammengestellt. In der untersten Reihe ist der daraus berechnete Aminosäureausscheidungsquotient angegeben.

Tab. 32. Ausscheidung der essentiellen Aminosäuren im Harn in Prozent der Zufuhr und die Aminosäuren-Ausscheidungsquotienten aller untersuchten Eiweißarten.

Name der Aminosäuren	Gesunde Säuglinge		Dystrophische Säuglinge									
	Frauenmilch	$\frac{2}{3}$ Kuhmilch	Frauenmilch	$\frac{2}{3}$ Kuhmilch	Lactana	Casein	Lactalbumin	Alb.-Mischg.	Aminovit	Aminotrat	Boviserin	Fleisch
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Valin	0,38	0,70	0,45	0,29	0,23	0,48	0,67	0,31	0,48	0,39	—	0,49
Leucin	0,13	0,20	0,34	0,22	0,21	0,15	0,14	0,08	0,43	0,28	—	0,61
Isoleucin	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Phenylalanin	—	0,25	0,18	0,14	0,14	—	—	—	0,51	—	—	—
Methionin	—	—	0,21	0,20	—	—	—	—	0,49	—	—	0,86
Threonin	0,40	0,52	0,48	0,46	0,39	0,32	—	0,31	—	—	0,20	0,25
Lysin	0,13	0,35	0,35	0,29	0,45	0,25	—	—	0,45	0,64	0,20	0,25
Arginin	0,50	0,94	0,72	0,51	0,27	0,20	0,56	0,48	0,65	1,02	0,80	0,59
Histidin	1,0	1,90	0,55	1,70	1,06	1,54	—	1,04	1,78	1,13	—	0,96
Tryptophan	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Cystin	0,43	—	0,73	0,90	—	—	0,69	—	—	0,84	0,53	—
Aminosäuren-ausscheidungs-quotient	0,28	0,69	0,55	0,42	0,39	0,49	0,51	0,44	0,69	0,66	0,45	0,57

Die Ausscheidungswerte in Prozenten der Zufuhr sind nach dieser Zusammenstellung für die einzelnen Aminosäuren der verfütterten Proteine ganz unterschiedlich. Einzelne Aminosäuren werden bei der einen Nahrung gut, bei der anderen schlecht retiniert. Histidin zeigt von allen hier beobachteten essentiellen Aminosäuren die schlechtesten Retentionswerte. Von den anderen Aminosäuren zeigen Lysin, Threonin und Leucin bei fast allen geprüften Proteinen niedrige Ausscheidungswerte in Prozent der Zufuhr.

Aus den Aminosäureausscheidungsquotienten läßt sich die Überlegenheit der Frauenmilch bei der Ernährung gesunder Säuglinge gegenüber $\frac{2}{3}$ Kuhmilch sehr gut ablesen. Die niedrige Ausscheidung von essentiellen

Aminosäuren bei Ernährung mit Frauenmilch entspricht ihrer guten Verwertung durch den gesunden Säugling und findet ihren Ausdruck in dem niedrigsten aller beobachteten Aminosäureausscheidungsquotienten.

Für den dystrophischen Säugling läßt sich die in der folgenden Tabelle zusammengestellte Wertigkeitsskala nach dem Aminosäureausscheidungsquotienten aufstellen.

Tab. 33. Aminosäuren-Ausscheidungsquotienten der untersuchten Proteine für den dystrophischen Säugling.

Lactana	0,39
⅔ Kuhmilch + 2% Mehlabkochung + 5% Nährzucker	0,42
Lactalbumin-Caseinmischung + 2% Mehlabkochung + 5% Nährzucker + 2% Fett	0,44
Boviserin 2,5% + 2% Mehlabkochung + 5% Nährzucker + 2% Fett	0,45
Casein 2,5% + 2% Mehlabkochung + 5% Nährzucker + 2% Fett	0,49
Lactalbumin 2,5% + 2% Mehlabkochung + 5% Nährzucker + 2% Fett	0,51
Frauenmilch	0,55
Kalbfleisch 2,5% + 2% Mehlabkochung + 5% Nährzucker + 2% Fett	0,57
Aminotrat 2,5% + 10% Dexamyl	0,66
Aminovit 2,5% + 10% Dexamyl	0,69

Für den dystrophischen Säugling hat das bifidogene Nahrungsgemisch Lactana, eine ⅔ Kuhmilch mit 10% Dexamyl (Töpfer) und Zusätzen von Cystin, Eisen und von Bifidumwuchsstoff, den besten Durchschnittsretentionswert und damit den niedrigsten Aminosäureausscheidungsquotienten. Die normale ⅔ Kuhmilch steht mit ihrem Wert etwas danach. Es wurde bereits früher erwähnt, daß eine Nahrung, die eine Bifidusflora im Darm bei Säuglingen erzeugt, wahrscheinlich besser verwertet wird als eine normale künstliche Ernährung aus Kuhmilch mit Mehl- und Zuckerzusätzen. An Hand der Aminosäureausscheidungsquotienten läßt sich diese Behauptung gut belegen und gewinnt an Beweiskraft.

In der Wertigkeitstabelle an Hand der Aminosäureausscheidungsquotienten für den dystrophischen Säugling folgt nicht etwa die Frauenmilch, sondern das Lactalbumin-Caseingemisch und Rinderserum mit etwa gleichen Werten. Die niedrige Aminosäureausscheidung im Harn bei diesen beiden Nahrungen fiel bereits bei der Besprechung der Ergebnisse auf und wies auf eine günstige Verwertung hin. Die bereits im Tierversuch von Madden und Whipple und klinisch beim Kind von Reinlein und Geering sowie Linneweh konstatierte gute Wirkung von Rinderserum als Eiweißquelle für Resynthesen von Körpereiwweiß findet hier auch zahlenmäßig an Hand des Aminosäureausscheidungsquotienten ihre Bestätigung. Das Lactalbumin-Caseingemisch erwies sich bei diesen Versuchen als wertvoller als seine auch einzeln geprüften Komponenten. Da es sich um ein Gemisch in den Mengenverhältnissen, in

denen beide Milcheiweißkörper in der Frauenmilch vorkommen, handelt, scheint die günstige Wirkung der Frauenmilch beim gesunden Säugling vor allem von diesem Mischungsverhältnis von Lactalbumin und Casein abzuhängen. Der schlechte Ernährungserfolg der Frauenmilch bei Dystrophikern ist sicher durch das allgemeine Unterangebot an Aminosäuren infolge des zu niedrigen Gesamteiweißgehaltes für den dystrophischen Säugling bedingt. Die Erhöhung des Gesamteiweißgehaltes in dem verwendeten Lactalbumin-Caseingemisch hat bereits eine wesentliche Verbesserung der Verwertung zur Folge.

Die einzelnen Milcheiweißkörper Casein und Lactalbumin rangieren in der Wertigkeitsskala gleich nach dem Rinderserum. Beide Eiweiße haben ungefähr den gleichen Aminosäureausscheidungsquotienten. Sie dürften also für den dystrophischen Säugling etwa den gleichen Wert besitzen. Die von Edelstein und Langstein festgestellte Überlegenheit von Lactalbumin gegenüber Casein bei gesunden Säuglingen dürfte demnach für den dystrophischen Säugling nicht bestehen. Die genannten Autoren bestimmten die Wertigkeit der beiden Milchproteine mit der N-Bilanzmethode beim gesunden Säugling.

Erst nach diesen beiden Proteinen kommt in der Wertigkeitsskala die Frauenmilch. Sie ist also nach diesen Untersuchungen für die Ernährung dystrophischer Säuglinge nicht so gut geeignet wie die verwendeten Kuhmilchmischungen. Auch in der praktischen klinischen Ernährung hat die Frauenmilch bei der Ernährung von Dystrophikern keineswegs immer die in sie gesetzten Erwartungen erfüllt. Als Hauptgrund des Versagens ist das quantitative Aminosäurenunterangebot für den dystrophischen Säugling anzusehen.

Kalbfleisch ist in den verwendeten Konzentrationen und in der Zubereitung wie in den Versuchen für die Ernährung dystrophischer Säuglinge relativ wenig geeignet. Der Aminosäureausscheidungsquotient liegt wesentlich schlechter als der der Milcheiweißkörper. Als Ursache dafür kann das Unterangebot an einzelnen essentiellen Aminosäuren wie Leucin, Tryptophan und Cystin angesehen werden. Dadurch wird die Verwertung der anderen essentiellen Aminosäuren verschlechtert. Ob andere Fleischarten als Kalbfleisch für die Säuglingsernährung besser geeignet sind, müßte erst durch weitere experimentelle und klinische Untersuchungen geklärt werden.

Am schlechtesten werden nach den vorliegenden Untersuchungen die Aminosäuren der beiden Proteinhydrolysate von Dystrophikern verwertet. Der Aminosäureausscheidungsquotient für das Säurehydrolysat Aminotrat liegt etwas günstiger als der des Fermenthydrolysates Aminovit. Bei der Aufstellung der Bilanzen zeigte es sich bereits, daß das Unterangebot an essentiellen Aminosäuren bei Aminovit

größer ist als bei Amino t r a t. Es ist wahrscheinlich, daß das Säurehydrolysat durch nachträglichen Zusatz von Aminosäuren ergänzt wurde, denn ein Teil der Aminosäuren wie z. B. T r y p t o p h a n u. a. sind bei der Säurehydrolyse sicher zerstört worden. Insgesamt gesehen, scheinen aber Proteinhydrolysate für die Ernährung von dystrophischen Säuglingen wenig geeignet zu sein. Ihre Anwendungsmöglichkeit in der Säuglingsernährung wird sich vor allem auf die schnelle Behebung der Hypoproteinämie und des damit verbundenen Wasserbindungsvermögens bei der enteritischen Toxikose erstrecken müssen, zumal die Fermentaktivität des Magen-Darmkanals bei Dystrophikern ausreicht, um native Proteine zu spalten. Bei sehr schweren Atrophien mit Afermentie erscheint ihre vorübergehende Anwendung als Nahrung ebenfalls indiziert, um resorptionsfähiges Protein bereitzustellen. Als Dauernahrung dürften Proteinhydrolysate wegen ihrer schlechten Verwertung bei allen Ernährungsstörungen im Säuglingsalter aber ungeeignet sein. Das stimmt auch mit den eigenen klinischen Erfahrungen überein.

Die Bestimmung der biologischen Wertigkeit verschiedener Proteine für die Ernährung dystrophischer Säuglinge an Hand der Retention einzelner Aminosäuren und der Bestimmung des Aminosäureausscheidungsquotienten hat sich als brauchbar erwiesen.

4. Rechnerische Bestimmung der biologischen Wertigkeit der untersuchten Proteine

Die durch Bestimmung der Aminosäureausscheidungsquotienten erhaltenen Zahlen über die biologische Wertigkeit verschiedener Eiweißarten für den Säugling können noch ergänzt werden durch ein weiteres Verfahren, das auf einem rein rechnerischen Prinzip beruht, es aber erlaubt, die vorliegenden Befunde zu vergleichen und zu kontrollieren. Ähnlich dem Vorgehen von Mitchell und Block kann die Aminosäurezusammensetzung eines Proteins mit einem „idealen Eiweiß“ verglichen werden. Für den gesunden Säugling existiert eine solches ideales Protein in dem Frauenmilcheiweiß.

Die Muttermilch stellt für den Säugling mit ihrem Eiweißanteil als art-eigene Nahrung ein viel besseres „ideales Protein“ dar als das von Mitchell und Block als solches bezeichnete Vollei für den Erwachsenen. Mitchell sagt dazu in einer neueren zusammenfassenden Arbeit, daß der Aminosäurenbedarf einer Spezies durch das Verhältnis der essentiellen Aminosäuren bestimmt wird, die in den Körperzellen dauernd gebildet und umgesetzt werden. Die Frauenmilch ist ein solches Produkt menschlicher Zelltätigkeit und von der Natur als Nahrung für die Zeit stärksten Wachstums im extrauterinen Leben bestimmt.

Es soll nun an Hand der von Mitchell und Block angegebenen Formel: Biologische Wertigkeit = $102 - 0,634 \times \text{maximales Defizit an einer}$

essentiellen Aminosäure, ausgedrückt in Prozenten, die biologische Wertigkeit verschiedener Proteine durch Vergleich mit der Aminosäurezusammensetzung der Frauenmilch errechnet werden.

Tab. 34. Aminosäurezusammensetzung der untersuchten Nahrungen (g Aminosäure pro 100 g Protein mit 16% Stickstoff).

Aminosäuren	Frauenmilch	Kuhmilch	Casein	Lactalbumin	Rinderserum	Kalbfleisch	Aminovit	Aminotrat
Valin	4,4	5,2	5,3	4,0	7,5	5,8	7,1	7,9
Leucin	15,2	15,3	14,4	17,4	10,9	7,7	11,5	10,0
Isoleucin	5,0	5,1	5,2	4,2	6,4	6,3	9,1	9,7
Phenylalanin	5,1	5,4	5,5	4,5	5,0	4,9	4,7	3,9
Methionin	1,9	3,0	3,1	2,4	1,7	3,3	3,2	3,0
Threonin	4,1	4,6	4,6	4,3	6,3	4,6	4,1	4,0
Lysin	6,3	6,1	6,0	6,2	7,8	8,1	8,0	6,3
Arginin	4,5	3,9	3,9	3,6	5,7	7,7	3,3	3,8
Histidin	1,7	1,9	2,0	1,4	1,9	2,9	2,9	2,6
Tryptophan	2,1	1,4	1,3	2,1	1,8	1,3	1,0	1,3
Cystin	2,7	0,8	0,4	3,1	0,5	1,3	0,3	1,07

Da über die Aminosäurezusammensetzung verschiedener Proteine in der Literatur unterschiedliche Angaben bestehen, wurden möglichst die Werte des gleichen Autors für jedes einzelne Protein verwendet. Die Werte für beide Milchen sowie für Casein und Lactalbumin stammen von Williams, die anderen Werte sind dem Buch von Block und Bolling entnommen. Die Aminosäurezusammensetzung der beiden verwendeten Proteinhydrolysate wurde von den Herstellerfirmen mitgeteilt.

Die Berechnung der biologischen Wertigkeit aus dem Gehalt an essentiellen Aminosäuren wird in Tab. 35 zusammengefaßt. Die Werte sind der prozentuale Gehalt an den einzelnen essentiellen Aminosäuren gegenüber Frauenmilch.

Für die Berechnung der biologischen Wertigkeit an Hand der von Mitchell und Block angegebenen Formel ergeben sich einige Schwierigkeiten. Wenn Cystin in die Berechnung eingeschlossen wird, sind die biologischen Wertigkeiten von Kuhmilch und Casein sehr niedrig, während Lactalbumin und Rinderserum infolge ihres Cystinreichtums gute Werte aufweisen. Beim Fortlassen von Cystin aus der Berechnung nähern sich die Werte denen, die mit anderen Methoden erhalten werden. Offenbar eignet sich die Formel von Mitchell und Block nur zur Berechnung der beim Erwachsenen und bei der Ratte bekannten essentiellen Aminosäuren. Es wurde deshalb die biologische Wertigkeit einmal mit und einmal ohne Cystin durchgeführt.

Tab. 35. Differenz des Aminosäuregehaltes der angeführten Proteine gegenüber dem Frauenmilchweiß in Prozent und der daraus berechnete biologische Wert.

Aminosäure	Kuhmilch	Casein	Lactalbumin	Rinderserum	Kalbfleisch	Aminovit	Aminotrat
Valin	+18	+20	— 9	+ 70	+32	+61	+80
Leucin	+ 1	— 5	+14	— 28	—49	—25	—35
Isoleucin	+ 1	+ 4	—16	+ 28	+26	+83	+93
Phenylalanin	+ 6	+ 8	—12	— 2	— 4	— 8	—24
Methionin	+57	+63	+26	— 10	+73	0	+57
Threonin	+12	+12	+ 5	+ 53	+12	+27	— 2
Lysin	— 3	— 5	— 2	+ 24	+28	—27	— 2
Arginin	—13	—13	—20	+ 27	+71	+71	—16
Histidin	+12	+18	—18	+ 12	+70	+71	+53
Tryptophan	—33	—35	0	— 14	—38	—52	—38
Cystin	—81	—85	+15	+141	—52	—89	—71
Biologischer Wert ohne Cystin	81	80	89	84	71	69	78
Biologischer Wert mit Cystin	50	47	89	84	69	45	57

Für die praktische Auswertung erscheint die Wertigkeitsskala ohne Cystin als besser geeignet. Aus der Berechnung geht hervor, daß Kuhmilch die biologische Wertigkeit von Frauenmilch für gesunde Säuglinge nicht erreicht. Das maximale Defizit an einer essentiellen Aminosäure bedeutet hier der niedrige Tryptophangehalt. Von den beiden untersuchten Milcheiweißkörpern der Kuhmilch zeigt Lactalbumin für den gesunden Säugling einen höheren biologischen Wert als Kuhmilch und Casein. Bei Casein ist ebenfalls der niedrige Tryptophanwert für die geringe biologische Wertigkeit verantwortlich. Ebenso günstig wie bei der Bestimmung der Aminosäureausscheidungsquotienten für dystrophische Säuglinge zeigt sich Rinderserum bei der Berechnung des biologischen Wertes für den gesunden Säugling aus der Aminosäurezusammensetzung. Nur der Leucingehalt ist im Vergleich zu Frauenmilch niedriger und stellt das maximale Defizit dar. Kalbfleisch ist nach der Berechnung den andern bisher genannten Proteinen in seiner biologischen Wertigkeit für den gesunden Säugling unterlegen. Ausschlaggebend ist bei diesem Eiweiß der niedrige Leucingehalt. Auch die Proteinhydrolysate zeigen eine niedrige biologische Wertigkeit. Wie bei der Bestimmung des Aminosäureausscheidungsquotienten zeigt sich hier das Fermenthydrolysat Aminovit dem Säurehydrolysat Aminotrat unterlegen. Der Wert des letzteren nähert sich den bei Kuhmilch und Casein erhaltenen Zahlen. Bei Aminovit war der niedrige Tryptophangehalt ausschlaggebend für den niedrigen errechneten Wert.

Auch Aminotrat hat einen niedrigeren Tryptophangehalt als Frauenmilch.

In einer weiteren Tabelle werden diese errechneten Werte mit den für die gleichen Proteine gefundenen biologischen Wertigkeiten anderer Autoren verglichen. Die meisten dieser Werte wurden im Tierversuch ermittelt. Am Menschen sind nur die Zahlen direkt erhalten worden, die mit der Methode von Thomas und ihren Modifikationen durchgeführt wurden. Als Vergleich dienen ferner mit der N-Bilanzmethode bei wachsenden Ratten nach Mitchell erhaltene Zahlen. Für die Wachstumsmethode konnten Werte, die ebenfalls bei Ratten gewonnen wurden, aus einer Tabelle von Lang und Ranke entnommen werden. Von den gleichen Autoren stammen die Zahlen, die nach Mitchell und Block aus dem Aminosäuregehalt durch Vergleich mit dem Vollei errechnet wurden.

Tab. 36. Vergleich der biologischen Wertigkeit verschiedener Proteine, nach verschiedenen Methoden bestimmt.

Protein	Thomas	Mitchell	Wachstums- meth. Ratte	Mitchell- Block	Thurau
Frauenmilcheiweiß	88	—	—	—	100
Kuhmilchprotein	73	85	—	88	81
Lactalbumin	87	84	0,9	87	89
Casein	73	67	2,2	89	80
Rinderserum	—	—	2,1	—	84
Fleisch (Kalb)	67	63	3,2	85	71

Die Übereinstimmung der für Säuglinge durch Berechnung erhaltenen Zahlen mit den durch die N-Bilanzmethode bei Menschen und bei Ratten erhaltenen Werten ist außerordentlich gut. Im Vergleich zu der Wachstumsmethode und der Methode von Mitchell und Block zeigen sich jedoch für alle untersuchten Eiweiße Unterschiede. Rinderserum ist auf Grund der im Wachstumstest erhaltenen biologischen Wertigkeiten dem Fleisch unterlegen. Nach den in der Arbeit wiedergegebenen Versuchen, den Berechnungen und den Werten der N-Bilanzmethode kommt man zu einer höheren Wertigkeit für Rinderserum. In der Berechnung nach Mitchell und Block, die die Aminosäurezusammensetzung von Eiweißen mit der des Gesamthühnereies vergleichen, erscheinen die einzelnen Milcheiweißkörper und die Kuhmilch untereinander ungefähr gleichwertig.

Durch diese Berechnung der biologischen Wertigkeit aus dem Gehalt an essentiellen Aminosäuren im Vergleich zum Frauenmilcheiweiß lassen sich wertvolle Schlüsse über den biologischen Wert verschiedener Proteine für den gesunden Säugling ziehen. Diese Methode kann also die experimentellen Untersuchungen ergänzen und kontrollieren.

5. Die Bedeutung der Darmflora für den Säugling

Durch die Untersuchung der Aminosäurenausscheidung im Harn gelang es, wertvolle Schlüsse über die Wertigkeit verschiedener Eiweißarten für den Säugling zu ziehen. Die Aminosäurenausscheidung im Stuhl zeigte jedoch eine auffällige Abhängigkeit von der Art der vorhandenen Darmbakterien und konnte für die bilanzmäßige Auswertung der Aminosäurenverwertung nicht herangezogen werden. Dafür lenken die Beziehungen zwischen Aminosäurenausscheidung und Stuhl und Darmflora den Blick auf ein Problem, das den Pädiater schon immer beschäftigt hat, nämlich auf die Frage der Bedeutung der Darmflora für den Säugling.

Bei der Besprechung der Versuchsergebnisse wurde bereits erwähnt, daß beim Vorhandensein einer Bifidusflora, aber in einigen Fällen auch bei azidophiler Mischflora mit Überwiegen von Enterokokken, die Aminosäurenausscheidung im Stuhl größer war als bei Colimischflora. Besonders der Anteil an freien Aminosäuren im Stuhl war bei azidophiler Flora auffällig groß. Im Einklang mit den Untersuchungen von Reinkulturen der wichtigsten Darmbakterien konnte festgestellt werden, daß die Colibakterien mehr Aminosäuren für den Eigenstoffwechsel benötigen und wahrscheinlich auch mehr Aminosäuren zerstören als Bifidusbakterien. Beim Vorhandensein einer Bifidusflora bekommt der Säugling deshalb mehr Aminosäuren für den Eigenbedarf aus dem Darm zur Verfügung gestellt als bei Colimischflora. Damit in Einklang standen die Befunde, nach denen dystrophische Säuglinge bei Ernährungsumstellung von normalen $\frac{2}{3}$ Kuhmilchmischungen auf das bifidogene Nahrungsgemisch „Lactana“ eine auffällige Verbesserung der Aminosäurenverwertung, gemessen an der Höhe des Aminosäuren-ausscheidungsquotienten, zeigten. Die Bifidusflora scheint nach diesen Befunden für das Gedeihen der Säuglinge von Bedeutung zu sein.

Auf der ganzen Welt entsteht bei gesunden Säuglingen, die mit Muttermilch ernährt werden, immer eine reine Bifidusflora im Darm. Die Ansiedlung dieser Keime ist einmal an das besondere Nahrungsmilieu der Frauenmilch, die durch ihren Kohlenhydrat- und Fettreichtum bei gleichzeitig geringem Proteingehalt die Gärungsvorgänge im Darm fördert, bedingt. Dabei mag noch das Vorhandensein besonderer Wuchs- und Nährstoffe eine gewisse Rolle spielen. In dem durch die Gärungsvorgänge bedingten sauren Darmmilieu haben die Bifidusbakterien ihr Wachstumsoptimum. Das saure Milieu stellt andererseits einen Schutz gegen andere, besonders pathogene Darmkeime dar.

Die Bifidusbakterien, die von manchen Bakteriologen in die Gruppe der Lactobazillen eingeordnet werden, von anderen aber wegen der gleichzeitigen Bildung flüchtiger Säuren und morphologischer Ähnlichkeit zu den Corynebakterien gezählt werden (Olsen), zeichnen sich gegenüber anderen Darmbakterien durch ihr verhältnismäßig geringes Bedürfnis an Eiweiß

aus. Nach Hassinen, Durbin, Tomarelli und Bernhart benötigen Bifidusbakterien Cystin als einzige Aminosäure zum Wachstum, wenn andere N-Quellen wie Ammoniumacetat vorhanden sind. Weiter benötigen sie noch zum Wachstum Lactose, Salze, Biotin und Pantothen-säure. Das Wachstum ist auf so zusammengesetzten Minimalnährböden jedoch nicht optimal.

Die einzige von Bifidusbakterien benötigte Aminosäure Cystin wird mit der Frauenmilch in genügenden Mengen angeboten und begünstigt wie das saure Darmmilieu die Ansiedlung dieser Bakterien. Neben dieser Bedürfnislosigkeit der Bifidusbakterien dürfte ihr geringes Spaltungsvermögen von Eiweiß für die auffällige Vermehrung der Aminosäuren im Stuhl von mit Frauenmilch ernährten Säuglingen verantwortlich sein.

Colibakterien können nach Schales aus den Aminosäuren Arginin, Histidin, Lysin, Tyrosin, Ornithin und Glutaminsäure durch decarboxylierende Fermentsysteme stark wirksame Amine wie Histamin und Tyramin sowie die Fäulnisstoffe Skatol und Indol bilden. Nach Wood enthalten Colibakterien ein Fermentsystem, das aus Tryptophan, Indol, Brenztraubensäure und Ammoniak bildet. Die stärkere Indolbildung bei Kuhmilchernährung und Coliflora im Darm geht mit einem Anstieg der Indolkörper im Blut und mit Indikanurie einher (Müller). Durch die Bildung pharmakologisch stark wirksamer Amine und von anderen Stoffen wird der intermediäre Stoffwechsel des Säuglings, besonders beim Vorhandensein von Bakterien in oberen Dünndarmabschnitten, geschädigt. Man muß annehmen, daß die schlechtere Verwertung von Aminosäuren bei Coliflora, die wir in den Versuchen mit normaler $\frac{2}{3}$ Kuhmilchernährung und mit „Lactana“ sahen, durch das Vorhandensein der erwähnten Stoffe mitbedingt ist.

Die Colimischflora des mit Kuhmilch ernährten Flaschenkindes stellt nach diesen Beobachtungen ein Gefahrenmoment bei der künstlichen Ernährung des Säuglings dar. Da die Verwertung von Aminosäuren durch den Säugling infolge des größeren Eigenbedarfs dieser Darmbakterien schlechter ist als bei Bifidusflora, erscheint es gerechtfertigt, auch bei der künstlichen Ernährung die Erzeugung einer Bifidusflora durch die Nahrung zu versuchen. Das ist heute infolge der Einführung bifidogener Nahrungsgemische mit dem von Bakterien schwer angreifbaren Dexamyl (Töpfer) durch Adam [3] für alle Säuglinge auch bei Krankheitszuständen möglich. Im Darm entsteht daraus die von Bifidusbakterien gut verwertbare Maltose. Die künstliche Bifidusflora stellt demnach durch ihren Antagonismus gegen Colibakterien, aber auch dadurch, daß sie eine bessere Versorgung des Säuglings mit Aminosäuren ermöglicht, eine Voraussetzung für gutes Gedeihen von künstlich ernährten Säuglingen dar.

Der offensichtliche Nutzen für den Säugling, der beim Vorhandensein einer künstlichen Bifidusflora zweifellos besteht, läßt an eine Symbiose

zwischen Säugling und Bifidusbakterien denken. Symbiosen werden bei verschiedenen Tieren beobachtet und sind bisher meist bei Wirbellosen erforscht. Bei Insekten haben nach Stammer drei Gruppen mit verschiedenen Bakterienarten Endosymbiosen aufzuweisen, nämlich Zellulosefresser, Pflanzensaftsauger und Blutsauger. Die beiden ersten Gruppen sind wegen des geringen Eiweißgehaltes der von ihnen bevorzugten Nahrung auf andere Stickstoffquellen angewiesen, die ihnen durch Synthese von Aminosäuren durch ihre Bakteriensymbionten geboten werden. Die Blutsauger müssen vor allem ihren Vitaminbedarf ergänzen, der durch Blut als Nahrung nicht gedeckt wird. Die Neubildung von Aminosäuren kann bei manchen symbiontisch lebenden Bakterien durch Bindung des Stickstoffes aus der Luft erfolgen. Die gleichen Bakterien können jedoch auch Harnstoff und Harnsäure zur Aminosäuresynthese verwenden und stellen bei deren Anwesenheit die Fixierung atmosphärischen Stickstoffes ein. Fink fand, daß die Endosymbionten bei Termiten aus Harnstoff und Harnsäure die Aminosäuren Leucin, Histidin, Alanin, Glykokoll, Tyrosin, Glutaminsäure und Asparaginsäure synthetisieren können und in das Kulturmedium abgeben. Das meiste der neugebildeten Aminosäuren wird von den Bakterien als Körpersubstanz aufgebaut. Es bleiben jedoch etwa 30% der gebildeten N-haltigen Substanzen frei verfügbar und können die Ernährung des Wirtsorganismus ergänzen. Zu den Symbionten, die diese eben erwähnten Leistungen zeigen, gehören vor allem Corynebakterien, zu denen nach manchen Autoren auch der *Lactobazillus bifidus* gehören soll.

Harnstoff und Harnsäure diffundieren frei durch alle Zellmembranen des Wirtsorganismus und stehen den Symbionten im Darm zur Verfügung. So können symbiontisch lebende Bakterien ihre Wirte von den Schlacken des N-Stoffwechsels entgiften und gleichzeitig Stickstoff durch Synthese von Aminosäuren sparen. Diese zweifache Rolle der Symbionten ist für ihre Wirte aus dem Reich der Wirbellosen von so großer Bedeutung, daß symbiontenfrei gehaltene Insekten in den meisten Fällen dem Tode verfallen sind (Koch).

Bei Säugetieren sind vor allen Dingen Symbiosen mit Bakterien bei Ruminanten bekannt. Die im Wiederkäuermagen dieser Tiere vorhandenen Bakterien, meist Lactobazillen und peptonisierende Bakterien, können Harnstoff in Gegenwart von gut ausnutzbaren Kohlenhydraten zur Aminosäuresynthese verwenden (Baker). Aber auch bei Nichtruminanten wurde die Möglichkeit erwogen, daß Symbiosen mit Darmbakterien bestehen könnten. Martin sowie Rose und Mitarbeiter [4] fanden, daß junge Ratten nach Ausschaltung ihrer Darmflora durch Antibiotika und Sulfonamide schlechter gedeihen als vorher. Es wurde weiter gefunden, daß auch bei der Ratte Darmbakterien aus anorganischem Stickstoff neue Aminosäuren bilden können, die die Nahrung ihrer Wirte ergänzen. Die dominante Rolle, die die

Darmbakterien bei Säugern durch Bildung von B-Vitaminen wie Biotin und Folsäure und von Vitamin K in der Versorgung ihrer Wirte besitzen, scheint aber für die Aminosäurenneubildung bei Säugern nicht zu bestehen.

Die Verwertung anorganischer Stickstoffquellen durch Darmbakterien ist beim Säugling bisher nicht geprüft worden. Eine Schädigung der normalen Darmflora durch Antibiotika hat jedoch auch beim mit Muttermilch ernährten Säugling Störungen wie Appetitlosigkeit, Durchfälle und schlechtes Gedeihen zur Folge. Ob diese Störungen auf der verminderten Vitaminzufuhr allein beruhen oder noch andere Ursachen haben, ist z. Z. noch unbekannt.

Die Entstehung einer natürlichen Bifidusflora, aber auch die künstlich erzeugte Bifidusflora, sind nach klinischen Erfahrungen wesentliche Voraussetzungen für ein gutes Gedeihen des Säuglings (Adam [5]). In dem Milieu einer azidophilen Darmflora kann der Säugling bei künstlicher Ernährung Fett besser vertragen als bei Mischflora. Da nach den vorliegenden Untersuchungen auch die Aminosäurenversorgung des Säuglings bei Bifidusflora besser ist, sollte bei der künstlichen Säuglingsernährung immer versucht werden, eine Bifidusflora zu erzeugen. Jede in der Säuglingsernährung verwendete Nahrung wird dann als besonders wertvoll beurteilt werden müssen, wenn unter ihrem Einfluß eine Bifidusflora oder eine acidophile Flora im Darm entsteht. Der Säugling kann dadurch seinen Eiweiß- und Aminosäurenbedarf durch geringere Mengen an Nahrungsprotein decken, und die Bildung toxischer Bakterienprodukte, die den intermediären Stoffwechsel und die Verdauung schädigen, fällt weg.

Mit der Frauenmilch werden nur relativ geringe Mengen an Eiweiß dem Säugling zugeführt. Das gute Gedeihen der mit Muttermilch ernährten gesunden Säuglinge muß deshalb mit der bei ihnen sich entwickelnden Bifidusflora in Zusammenhang stehen, die den optimalen Ablauf der Verdauungsvorgänge und eine gute Eiweiß-Ausnutzung der Nahrung gewährleistet. Wenn es sich auch demnach bei den Beziehungen zwischen Säugling und Darmbakterien um keine strenge Symbiose handelt, so gewährt doch das Vorhandensein von Bifidusflora einen sicheren Ernährungserfolg, der bei einer Colimischflora nicht ohne weiteres gegeben ist.

6. Der Aminosäurenbedarf des dystrophischen Säuglings

Die Berechnung erfolgte aus der unterschiedlichen Verwertung von einzelnen Aminosäuren bei Ernährung von dystrophischen Säuglingen mit Frauenmilch und Lactana, einer $\frac{1}{2}$ Milchsäuremilch mit 10% Dexamyl und Bifiduswuchsstoff. Es wurde die Mehrzufuhr an essentiellen Aminosäuren bei Ernährung mit Lactana gegenüber der bei Frauenmilch in Prozent berechnet. Sie wurde der Ausscheidung an essentiellen Aminosäuren im Harn bei dystrophischen Säuglingen, die mit Lactana ernährt wurden, ebenfalls in Prozenten der Ausscheidung bei Frauenmilch-

ernährung der gleichen dystrophischen Säuglinge gegenübergestellt. Weiter wurden die Unterschiede zwischen Mehrzufuhr und veränderter Ausscheidung im Harn für jede einzelne essentielle Aminosäure bei dem oben geschilderten Vorgehen als Differenz angegeben. Tab. 37 gewährt eine Übersicht über die so erhaltenen Ergebnisse.

Tab. 37. Berechnung der Mehrzufuhr an essentiellen Aminosäuren und der Ausscheidung essentieller Aminosäuren im Harn bei Ernährung von dystrophischen Säuglingen mit Lactana und Frauenmilch.

Aminosäure	Mehrzufuhr in % bei Lactana-Ernährung gegenüber Frauenmilch %	Harnausscheidung in % bei Lactana gegenüber Frauenmilch %	Differenz beider Zahlen
Valin	+ 28	— 33	+ 61
Leucin	+ 6	— 32	+ 38
Isoleucin	+ 10	0	+ 10
Phenylalanin	+ 15	— 9	+ 24
Methionin	+ 73	— 64	+ 137
Threonin	+ 20	+ 25	— 5
Lysin	+ 6	+ 37	— 31
Arginin	— 2	— 58	+ 56
Histidin	+ 26	+ 364	— 338
Tryptophan	— 15	0	— 15
Cystin	+ 4	— 36	+ 40

Einzelne Aminosäuren werden nach dieser Übersicht trotz gesteigerter Zufuhr mit $\frac{2}{3}$ Kuhmilch (Lactana) im Harn in geringeren Mengen ausgeschieden. Man muß annehmen, daß sie von den dystrophischen Säuglingen vermehrt benötigt und retiniert werden. Die Differenz zwischen Mehrzufuhr und geringerer Ausscheidung jeder Aminosäure gibt in Prozent angegeben einen Maßstab für den Mehrbedarf im dystrophischen Zustand. Dabei scheint der Bedarf an Methionin, Valin, Arginin, Leucin und Phenylalanin bei Dystrophie besonders gesteigert zu sein.

Tab. 38 stellt den daraus errechneten Bedarf des Dystrophen an essentiellen Aminosäuren dem des gesunden Säuglings gegenüber, der aus der durchschnittlichen täglichen Aufnahme bei Frauenmilchernährung gesunder Säuglinge berechnet wurde. Die Werte wurden aus der Differenz zwischen Mehrzufuhr und geringerer Ausscheidung, die in der vorherigen Tabelle angegeben wurden, und dem Bedarf des gesunden Säuglings berechnet.

Die Berechnung des Aminosäurenbedarfs des dystrophischen Säuglings stößt insofern auf Schwierigkeiten, als zum Vergleich für den Bedarf des gesunden Säuglings nur die Zahlen zur Verfügung stehen, die aus der durchschnittlichen täglichen Aufnahme von Muttermilch berechnet wurden. Cystin wurde zu den essentiellen Aminosäuren gerechnet. Nach Schwefel- und Aminosäurenbilanzuntersuchungen ist beim jungen Säugling Cystin

Tab. 38. Errechneter Bedarf an essentiellen Aminosäuren beim dystrophischen Säugling im Vergleich zum gesunden sowie das Verhältnis der beiden Bedarfszahlen zueinander.

Aminosäure	Bedarf bei Dystrophie		Bedarf d. gesunden Säuglings		Bedarf d. Dystroph. im Verhältnis zum gesunden Säugling	
	mg/kg	K.Gew./Tag	mg/kg	K.Gew./Tag	mg	%
Valin	170		106		+ 64	+ 55
Leucin	503		365		+ 138	+ 38
Isoleucin	132		120		+ 12	+ 10
Phenylalanin	148		119		+ 29	+ 24
Methionin	109		46		+ 63	+ 150
Threonin	95		101		— 6	— 6
Lysin	104		150		— 46	— 31
Arginin	162		104		+ 58	+ 56
Histidin	—		40		—	—
Tryptophan	42		49		— 7	— 14
Cystin	91		65		+ 26	+ 40

durch Methionin nicht vollständig ersetzbar (Thureau [2]). Bei Zufütterung von Cystin zur normalen Nahrung gesunder Säuglinge wird es vom Organismus gut retiniert, auch wenn die Zufuhr die normalen, sonst mit Frauenmilch zugeführten Mengen übersteigt. Es erfolgt auch keine vermehrte Schwefelausscheidung, die als Folge eines vermehrten oxydativen Abbaues auftreten müßte. Methionin-Zusatz in entsprechenden Mengen führt beim gesunden Säugling dagegen zu vermehrter Ausscheidung der gleichen Aminosäure im Harn, teilweise auch zum Anstieg der Sulfatausscheidung. Aus den Befunden ist zu schließen, daß der Säugling nicht in gleichem Maße den Schwefel von Methionin auf Cystin zu übertragen vermag wie der Erwachsene. Der Säugling versucht Cystin einzusparen, da er es wahrscheinlich für spezifische Aufgaben benötigt. Da der Säugling auf die Cystin-Zufuhr mit der Nahrung angewiesen zu sein scheint, ist anzunehmen, daß im Säuglingsalter beide schwefelhaltigen Aminosäuren essentiell sind.

Nach der vorher durchgeführten Berechnung werden von fast allen Aminosäuren im dystrophischen Zustand größere Mengen benötigt als im gesunden. Besonders der Methioninbedarf übersteigt den des gesunden Säuglings beträchtlich. Für die anderen essentiellen Aminosäuren liegt der Mehrbedarf im dystrophischen Zustand unter 100%, während er für Methionin 150% beträgt. Die schwefelhaltigen Aminosäuren besitzen für die Behebung des dystrophischen Zustandes mit Eiweißverarmung eine besondere Bedeutung. Nach Wyzan, Kade und Shepherd steigern Zulagen von Methionin Wachstum und Gewichtszunahme bei proteinverarmten, wachsenden Ratten beträchtlich. Zusatz von größeren Mengen hemmt jedoch das Wachstum und die Proteinausnutzung. In N-Bilanzuntersuchungen an proteinverarmten Hunden wurden von den gleichen

Autoren wechselnde Mengen an Cholinchlorid, Methionin, Cystin, Cystein, Leucin, Phenylalanin, Alanin, Glykokoll und Tyrosin zu Lactalbumin und Casein gegeben. Die Zusätze wurden in Mengen von 90, 150 und 300 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Von allen zugesetzten Aminosäuren und Cholinchlorid verbesserten nur die schwefelhaltigen Aminosäuren die Proteinausnutzung, gemessen an der N-Bilanz. Methionin steigerte bei diesen Untersuchungen an proteinverarmten Tieren die N-Retention stärker als Cystin und Cystein. Auch bei den Hundeversuchen wirkte Methionin, in größeren Mengen gegeben, toxisch.

Wir möchten nach diesen Berechnungen und den Befunden bei Tierversuchen annehmen, daß Cystin für den gesunden Säugling von besonderer Bedeutung ist. Für den Dystrophiker mit Eiweißverarmung der Gewebe, Schädigung der inneren Organe, insbesondere der Leber, und mit Wachstumsstillstand dürfte Methionin als essentielle Aminosäure besonders wichtig sein.

Um die hier dargelegten experimentellen Untersuchungsergebnisse auf ihre praktische Bedeutung zu prüfen, daß der dystrophische Säugling einen anderen Aminosäurenbedarf hat als der gesunde, und daß eine Erhöhung des Brennstoffanteils der Nahrung eine bessere Aminosäurenverwertung bewirkt, wurden zusammen mit A d a m ausgedehnte Ernährungsversuche mit einer neu zusammengestellten Dystrophiker-Aufbaunahrung an Säuglingen unserer Klinik durchgeführt. Es wurden zu einer $\frac{2}{3}$ Buttermilch je 30 mg Methionin und 30 mg Cystin auf 100 ccm Nahrung zugesetzt. Die Notwendigkeit des Zusatzes an beiden Aminosäuren ergibt sich aus der Gegenüberstellung des Bedarfs an essentiellen Aminosäuren beim Dystrophiker und den Mengen an Heilnahrungen, die notwendigerweise gefüttert werden müssen, um den Bedarf an allen essentiellen Aminosäuren zu decken.

Tabelle 39 wurde von A d a m zusammengestellt.

Mit teilweisen Ausnahmen von Methionin und Cystin, die also zugesetzt werden mußten, enthalten die angegebenen Nahrungseiweißkonzentrationen mindestens 100% der erforderlichen essentiellen Aminosäuren. Die Frauenmilch scheidet als Heilnahrung aus, da sie durchschnittlich nur einen Eiweißgehalt von 1,5% hat. Aber auch die Konzentrierung auf 2% würde noch mit einem Defizit an Methionin von 48 mg/kg Körpergewicht verbunden sein. Bei der üblichen Eiweißkonzentration würde eine Tages Trinkmenge von 800 ccm für einen 5 kg schweren Dystrophiker nicht ausreichen. Am besten erscheint die Eiweißmilch mit 2,7% Eiweiß und die Buttermilch mit 2,85% geeignet. Beide bedürfen aber eines erheblichen Zusatzes an Cystin. Von den anderen erwähnten Heilnahrungen müßten

Tab. 39. Bedarf des Enteritikers und Dystrophikers an essentiellen Aminosäuren bei verschiedenen Heilnahrungen.

Aminosäure	Bedarf bei Enteritis u. Dystrophie	Frauenmilch 2% Eiweiß	Eiweißmilch 2,7% Eiweiß	Buttermilch, 2,85% Eiweiß
	mg/kg K.Gew.	mg/kg K.Gew.	mg/kg K.Gew.	mg/kg K.Gew.
Valin	170	141	182	178
Leucin	503	490	503	503
Isoleucin	132	160	180	171
Phenylalanin	148	158	190	180
Methionin	109	61	106	104
Threonin	95	134	161	158
Lysin	104	200	208	208
Arginin	162	135	136	132
Histidin	—	53	68	64
Tryptophan	92	65	49	49
Cystin	91	87	19	28
Summe in mg	1556	1684	1799	1775
Mehrbedarf (mg)	—	+ 128	+ 243	+ 219
Mehrbedarf (%)	—	+ 8,2	+ 15,6	+ 15
Methioninwert	—	— 48	— 3	— 5
Cystinwert	—	— 4	— 72	— 63

Aminosäure	Albuminmilch 3,65% Eiweiß 2,5% Albumin 1,17% Casein	Aminos.Gem. Aminovit 3,8% = 2,8% Eiweiß	Aminos.Gem. Aminotrat 4,2% = 3,2% Eiweiß	Rinderserum 4,1% Eiweiß
	mg/kg K.Gew.	mg/kg K.Gew.	mg/kg K.Gew.	mg/kg K.Gew.
Valin	196	312	395	368
Leucin	730	503	500	495
Isoleucin	202	392	484	167
Phenylalanin	203	210	330	245
Methionin	116	143	150	87
Threonin	195	134	200	310
Lysin	270	355	315	280
Arginin	160	145	190	278
Histidin	70	130	130	94
Tryptophan	83	44	64	98
Cystin	98	—	—	315
Summe in mg	2323	2368	2758	2837
Mehrbedarf (mg)	+ 767	+ 812	+ 1202	+ 1281
Mehrbedarf (%)	+ 49	+ 52	+ 77	+ 81,5
Methioninwert	+ 7	+ 34	+ 41	— 22
Cystinwert	+ 7	— 91	— 91	+ 224

teilweise erheblich größere Eiweißkonzentrationen gegeben werden, um den Tagesbedarf des Dystrophikers an allen essentiellen Aminosäuren zu

decken. Sie scheiden deshalb praktisch für die Ernährung des Dystrophikers als Heilnahrung aus.

Als Eiweiß-Brennstoff-Korrelation für eine Aufbaunahrung des Dystrophikers wurde von Adam ein Verhältnis von 1:8 als tolerabel und zweckmäßig erkannt. In 34 Fällen erhielten Säuglinge der Klinik eine gewöhnliche $\frac{2}{3}$ Buttermilch mit 2,2% Eiweißgehalt und 6% Nährzuckerzusatz je 14 Tage lang alternierend mit einer Buttermilch von 2,8% Eiweißgehalt und 14% Dexamylzusatz. Trotz Erhöhung der Nahrungsmengen im ersten Fall auf isokalorische Werte betrug die mittlere Gewichtszunahme bei der zweiten Versuchsnahrung das Doppelte wie bei der ersten. Die Häufigkeit parenteraler Infekte war bei den mit der neuen Aufbaunahrung ernährten Säuglingen nur halb so hoch. Außer bei hydropisch eingelieferten Säuglingen traten anlässlich parenteraler Infekte, meistens der Luftwege, keine Gewichtsabnahmen ein. Häufig nahmen die Kinder auch bei langanhaltenden, hochfieberhaften Infekten regelmäßig an Gewicht zu. Ebenso traten seltener sekundäre Enteritiden auf. Es bestand also eine bessere natürliche Immunität. Auch bei primärer Enteritis konnte eine dem Alter und Gewicht entsprechende vollwertige und hochkalorische Nahrung gegeben werden. Entsprechend dem höheren Kalorienbedarf erhielten die dystrophischen Säuglinge in allen Fällen etwa 30 Kal./kg Körpergewicht mehr als normal ernährte Säuglinge.

Die genaue Zusammensetzung der Dystrophiker-Aufbaunahrung folgt in der nächsten Uebersicht.

Tabelle 40				
	Eiweiß	Fett	Kohlenhydrate	Salze
			3% Milchzucker der Milch +	
	2,8%	2,5%	14% Dexamyl	0,38%
Kalorien:	11,4	23,6 +	68	
		91,6		
Eiweiß- Brennstoff- Korrelation	1	:	8	
Ges. Kalorien:	103 / 100 ccm Nahrung			
Zusatz:	30 mg Methionin, 30 mg Cystin / 100 ccm Nahrung			

Eine gleiche Aufbaunahrung, die statt nativen Eiweißes ein Aminosäurengemisch enthält, wurde mit Adam ebenfalls zusammengestellt und in der praktischen Ernährung und Behandlung von schweren Enteritiden erprobt. Die nächste Übersicht gibt die Zusammensetzung des konzentrierten Aminosäurengemisches an.

Tabelle 41

	Eiweiß	Fett	Kohlenhydrate	Salze
Aminosäuren-				
gemisch 3,7 % +				
¼ Molke	2,8 %	—	16 %	0,28
Kalorien	11,4		66	
Eiweiß-				
Brennstoff-				
Korrelation	1	:	6	
Gesamtkalorien:	77,4 / 100 ccm Nahrung			
Zusatz:	Cystin 30 mg, Methionin 30 mg / 100 ccm Nahrung			

Da Aminosäurengemische keinen Fettanteil haben, ist es praktisch kaum möglich, die Eiweiß-Brennstoffkorrelation über 1:6 einzustellen. Bei fett-haltigen Nahrungen ist eine Korrelation 1:8 ohne weiteres möglich.

Die beiden erwähnten Dystrophikeraufbaunahrungen, die bereits an über 500 Enteritikern und Dystrophikern erprobt sind, werden wie in der folgenden Zusammenstellung angegeben hergestellt.

Tabelle 42

Aminosäurengemisch konz.			Buttermilch konz.		
13 g	Dexaminol (Töpfer)		16 g	Butamyl (Töpfer)	
7 g	Dexamyl (Töpfer)		8,5 g	Dexamyl (Töpfer)	
40 mg	Cystin		20 mg	Cystin	
ad 100 ccm	Wasser		ad 100 ccm	Wasser	
= 81 Kalorien / 100 ccm			= 102,6 Kalorien / 100 ccm		

Dexaminol = Aminovit (Boehringer) + 5% Dexamyl

Butamyl = Trockenbuttermilch + 5% Dexamyl

Dexamyl = Dextringemisch mit Cystinzusatz

Adam [5] stellte für diese Aufbaunahrungen folgende Nahrungsbedarfs-tabelle zusammen:

Tab. 43. Tagesbedarf pro kg Körpergewicht.

Gewicht kg	Aminosäurengemisch konz.			Buttermilch konz.		
	Kal/kg	Kal/Tag	ccm/Tag	Kal/kg	Kal/Tag	ccm/Tag
Gewicht	Kal/kg	Kal/Tag	ccm/Tag	Kal/kg	Kal/Tag	ccm/Tag
1	125	125	150	150	150	150
2	125	250	300	150	300	300
3	120	360	450	150	450	400
4	110	450	550	140	560	500
5	100	500	600	130	650	600
6	95	570	700	120	720	650
7	90	630	800	110	770	700
8	80	640	800	100	800	700
9	80	720	900	100	900	800

Die hohen Kohlenhydratkonzentrationen in den beschriebenen Aufbaunahrungen sind nur durch die Verwendung des Dextringemisches (Dexamyl) möglich geworden. Bei Verwendung von Zuckern, auch von Nährzucker, besteht eine gewisse Gefährdung durch Anregung der Vermehrung pathogener Dünndarmkeime.

Das bei den Versuchen sich durch eine günstige Verwertung auszeichnende Rinderserum eignet sich, abgesehen von seiner Kostspieligkeit, nicht als lange Zeit zu gebende Proteingrundlage, da zu große Kohlenhydratmengen erforderlich sind.

Wegen Schädigung der fermentativen und resorptiven Leistungen werden alle Heilnahrungen anfangs in kleinen Mengen angeboten, entsprechend dem Schweregrad der Erkrankung. Unter täglicher Steigerung der Nahrungsmenge und unter zusätzlichem Angebot einer Mineralsalzlösung (z. B. $\frac{1}{3}$ Ringerlösung + $\frac{2}{3}$ Tee, verdünnter Kuhmilchmolke, verdünntem Karottensaft) wird der Nahrungsbedarf der Leistungsfähigkeit individuell angepaßt. Wegen der Gefahr zusätzlicher Schädigung durch zu lange quantitative Unterernährung sollte bei Dystrophie der Tagesbedarf so bald als möglich erreicht werden.

Aus den Untersuchungen hat sich der Tagesbedarf an einzelnen Aminosäuren für den dystrophischen Säugling durch Vergleich der unterschiedlichen Zufuhr und Ausscheidung der Aminosäuren im Harn bei Ernährung mit Frauenmilch und „Lactana“ berechnen lassen. Nach diesen Berechnungen werden vom dystrophischen Säugling von fast allen essentiellen Aminosäuren mehr benötigt als vom gesunden. Besonders auffällig war der große Methioninbedarf. Auf Grundlage dieser Untersuchungen wurden mit Adam [5] zwei Aufbaunahrungen für Dystrophiker zusammengestellt. Die eine hat als Grundlage eine Buttermilch mit 2,8% Eiweiß, während die andere ein Proteinhydrolysat als Stickstoffquelle enthält. Beide Aufbaunahrungen wurden mit 14 bzw. 16% Dexamyl (Töpfer), einem Dextringemisch mit bifidogenen Eigenschaften, angereichert und erhielten weitere Zusätze von Methionin und Cystin. Im praktischen Ernährungsversuch an 500 Säuglingen konnte die gute Verträglichkeit und in weiteren Versuchsreihen die Überlegenheit in bezug auf Gewichtszunahme, Resistenz usw. gegenüber einer $\frac{2}{3}$ Buttermilch mit normalem Nährzuckerzusatz festgestellt werden. Tabellen über die Zusammensetzung und Zubereitung der beiden Aufbaunahrungen und eine Tabelle über den Tagesbedarf des Säuglings an diesen Nahrungen vervollständigen die Darstellung dieses Abschnittes.

Zusammenfassung und Schlußfolgerungen

Das Wesen der Dystrophie besteht in einer Abnahme lebender Zellschubstanz. Damit verbunden ist eine Insuffizienz der assimilatorischen und dissimilatorischen Verdauungs- und Stoffwechselfunktionen. Nach pathologisch-anatomischen Untersuchungen bestehen beim dystrophischen Säugling Zeichen chronischer Enteritis. Parenterale Infekte mit und ohne Enteritis führen viel seltener zu Dystrophie als primäre Enteritis. Von der Vielfalt der Stoffwechselstörungen bei Dystrophie wurde besonders auf die Verarmung an zirkulierendem Eiweiß hingewiesen, die meist der Schwere des Zustandes parallel geht.

Zur Behebung des dystrophischen Zustandes ist eine optimale Ernährung zu fordern. Die Frauenmilch versagt häufig als Heilnahrung bei Dystrophikern. Deshalb wurde bisher rein empirisch die Ernährung mit verschiedensten Kuhmilchzubereitungen bevorzugt. Die Beurteilung des Ernährungserfolges nach rein klinischen Kriterien genügt jedoch wegen der vielen Unsicherheitsfaktoren keineswegs. Es wurde deshalb experimentell geprüft, welche der in der Säuglingsernährung gebräuchlichen Eiweißarten den besten Aufbauwert für den dystrophischen Säugling besitzt. Die in der Hauptsache gebräuchlichen Methoden zur Bestimmung der biologischen Wertigkeit von Eiweißen wurden auf ihre Brauchbarkeit hin erörtert und ihre Vorteile und Fehlerquellen besprochen. Als neuer Weg wurde der Versuch vorgeschlagen, die biologische Wertigkeit aus der Aminosäurenausscheidung im Harn und Stuhl zu bestimmen. Die dazu nötigen Grundlagen, die sich aus der Kenntnis des Aminosäurenstoffwechsels ergaben, wurden ebenfalls erörtert.

Nach einem kurzen Überblick über die heutigen gebräuchlichsten Methoden zur Aminosäurenbestimmung wurde die den eigenen Untersuchungen zugrunde liegende papierchromatographische Technik beschrieben. Die quantitative Bestimmung aus den Papierchromatogrammen erfolgte durch Farbvergleich und Planimetrie. Als Lösungsmittel dienten Phenol und Lutidin für die zweidimensionale Papierchromatographie.

Bei 25 gesunden und dystrophischen Säuglingen im Alter von 3—6 Monaten wurde in mehrwöchigen Reihenversuchen die tägliche Aminosäurenausscheidung im Harn und Stuhl papierchromatographisch bestimmt. Außerdem wurde die tägliche Ausscheidung im Harn und Stuhl gemessen. Bei den einzelnen Säuglingen wurden alternierend verschiedene Nahrungen mit

verschiedenen Proteinen gegeben und deren Einfluß auf die Aminosäurenausscheidung geprüft.

Gesunde Säuglinge schieden bei Ernährung mit Frauenmilch im Harn weniger Aminosäuren aus als bei $\frac{2}{3}$ Kuhmilchmischungen. Die Aminosäurenausscheidung im Stuhl war jedoch bei Frauenmilchernährung größer. Ferner lagen die Aminosäuren im Stuhl bei Frauenmilchernährung mehr in freier Form vor als bei Ernährung mit Kuhmilch.

Dystrophische Säuglinge schieden dagegen im Harn bei Frauenmilchernährung mehr Aminosäuren aus als bei $\frac{2}{3}$ Kuhmilch. Im Stuhl verhielt sich die Aminosäurenausscheidung wie bei gesunden Säuglingen. Die vermehrte Aminosäurenausscheidung im Stuhl bei Ernährung mit Frauenmilch hängt mit der sich bei dieser Ernährung im Darm bildenden Bifidusflora zusammen. Mit normalen $\frac{2}{3}$ Kuhmilchmischungen ernährte Säuglinge schieden nach Umstellung auf die bifidogene, Dexamyl-haltige Heilmahrung „Lactana“ mehr Aminosäuren im Stuhl aus als vorher. Auch der Anteil der freien Aminosäuren an der Gesamtausscheidung wurde nach der Umstellung wesentlich größer. Auffällig ging auch die Aminosäurenausscheidung im Harn nach Ausbildung einer Bifidusflora im Darm zurück. Als Ursache für die letzte Beobachtung wird eine bessere Verwertung der Aminosäuren im Intermediärstoffwechsel angenommen. Bei Vorhandensein einer Coliflora im Darm besteht die Gefahr der Schädigung des Säuglingsorganismus durch giftige Stoffwechselprodukte der Bakterien wie Phenol, Indol, Amine, Endotoxin, die von Bifidusbakterien nicht gebildet werden können. Das Vorherrschen freier Aminosäuren im Stuhl weist weiter darauf hin, daß bei Bifidusflora die Verdauungsvorgänge besser ablaufen als bei Besiedlung des Darmes mit Colibakterien, denn hier überwiegen die Peptide bzw. die gebundenen Aminosäuren im Stuhl.

Folgende weitere Proteine wurden in gleichen Versuchen geprüft: Casein, Lactalbumin, ein Gemisch beider Proteine im Verhältnis der Frauenmilch, Proteinhydrolysate, Rinderserum, Kalbfleisch. Bei allen untersuchten Proteinen war die Aminosäurenausscheidung im Harn größer als bei Ernährung mit $\frac{2}{3}$ Kuhmilch. Im Stuhl war die Aminosäurenausscheidung von der Art der Darmflora abhängig. Beim Vorherrschen azidophiler Keime war die Ausscheidung größer als beim Vorhandensein einer Colimischflora. Bei azidophiler Flora lagen die Aminosäuren mehr in freier Form vor.

Es wurde weiter der N- und Aminosäuregehalt der wichtigsten Darmbakterien in Reinkultur nach gleicher Inkubationszeit untersucht. Dabei wurde festgestellt, daß die Colibakterien mehr Aminosäuren für den Eigenstoffwechsel benötigen oder mehr Aminosäuren zerstören als die azidophilen Darmkeime, insbesondere *Lactobazillus bifidus*.

Es konnte weiter gefunden werden, daß Kohlenhydratzulagen die Aminosäurenausscheidung im Harn bei gleichem Proteingehalt der Nahrung vermindern. Die Aminosäurenausscheidung des Stuhles blieb davon unbeeinflusst.

Die gesamten Versuchsergebnisse wurden in Tabellen getrennt für Harn und Stuhl zusammengefaßt.

Die Untersuchungsergebnisse wurden weiter in Form von Ein- und Ausfuhrbilanzen für alle untersuchten Aminosäuren ausgewertet. Der tägliche Bedarf an einzelnen Aminosäuren beim Säugling wurde durch Berechnung der mit normaler Frauenmilchernährung dem gesunden Säugling zugeführten Mengen bestimmt, da experimentelle Untersuchungen über den tatsächlichen Bedarf fehlen. Die Ausscheidung der essentiellen Aminosäuren im Harn erwies sich meist als vom sogenannten Minimumgesetz abhängig. Das gleiche Gesetz galt nicht für die Ausscheidung der nichtessentiellen im Harn und der gesamten Aminosäuren im Stuhl. Hier wurde die Darmflora als mitbestimmender Faktor erkannt.

Aus den Werten der täglichen Ausscheidung an essentiellen Aminosäuren im Harn in Prozent der Zufuhr mit der Nahrung wurde ein Durchschnittswert ermittelt, der mit der durchschnittlichen Retention der Aminosäuren in Beziehung steht und der biologischen Wertigkeit der verfütterten Eiweißarten entspricht. Es wurde dafür der Begriff *Aminosäurenausscheidungsquotient* vorgeschlagen. Die Aminosäurenausscheidungsquotienten verschiedener Proteine zeigten die Überlegenheit der Frauenmilch gegenüber Kuhmilch bei gesunden Säuglingen.

Bei den dystrophischen Säuglingen ergab sich in absteigender Reihenfolge die nachstehend geschilderte biologische Wertigkeit: Bifidogene $\frac{2}{3}$ Kuhmilch „Lactana“, $\frac{2}{3}$ Kuhmilch, Albumin-Caseingemisch, Rinderserum, Casein, Lactalbumin, Frauenmilch, Kalbfleisch, Proteinhydrolysate.

Die untersuchten Eiweißarten wurden ferner auf Grund ihrer Aminosäurezusammensetzung mit der Frauenmilch verglichen. Das Eiweiß der Frauenmilch stellt als Vergleich ein mehr ideales Protein dar, als das von Mitchell und Block dafür vorgeschlagene Eiweiß des Hühnereies. Die biologische Wertigkeit verschiedener Nahrungen für den gesunden Säugling wurde nach diesem Verfahren rechnerisch ermittelt. Die erhaltenen Ergebnisse stimmten mit den eigenen Versuchsergebnissen und den durch andere Methoden ermittelten biologischen Wertigkeiten gut überein.

In einem weiteren Abschnitt wurde auf die Bedeutung der Darmflora, insbesondere der Bifidusflora, für den Säugling hingewiesen. Es wurde die Frage einer möglichen Symbiose zwischen Säugling und Darmbakterien diskutiert. Die bessere Eiweißverwertung und die bessere Verdauung im Darm beim Vorhandensein einer Bifidusflora gegenüber der sonst bei künstlicher Ernährung vorherrschenden Colimischflora läßt an

das Bestehen einer Symbiose denken. Als Voraussetzung für eine optimale künstliche Ernährung wurde die Zufuhr des biologisch wertvollsten Proteins für den gesunden und kranken Säugling gefordert. Ferner sollte mit jeder Nahrung die Entstehung einer azidophilen Darmflora gefördert werden, da diese den besten Ablauf der Verdauung und der Stoffwechselvorgänge beim Säugling ermöglicht.

Es wurde aus den vorhandenen Daten der Aminosäureausscheidung bei verschiedenen Nahrungen der Aminosäurebedarf des dystrophischen Säuglings rechnerisch ermittelt. Dabei fiel der große Bedarf an Methionin auf. Auf Grund der errechneten Bedarfszahlen wurde eine *Aufbaunahrung* für Dystrophiker auf der Basis einer Buttermilch mit 2,8% Eiweißgehalt, mit 14% Dexamylzusatz und Zulagen von Methionin und Cystin zusammengestellt und an über 500 dystrophische Säuglinge längere Zeit verfüttert. Die Nahrung erfüllte sowohl in ihrem Eiweißanteil als auch in ihren bifidogenen Eigenschaften die oben aufgestellten Anforderungen an eine optimale Säuglingsnahrung und wies als einen weiteren Vorteil die günstige Eiweiß : Brennstoffkorrelation 1:8 auf. In Vergleichsuntersuchungen wurde die eindeutige Überlegenheit in bezug auf Gewichtszunahme und Resistenz gegenüber einer normalen $\frac{2}{3}$ Buttermilch mit üblichen Nährzuckersätzen festgestellt. Eine weitere Aufbaunahrung mit einem Proteinhydrolysat als Stickstoffquelle wurde ebenfalls zusammengestellt und praktisch in Ernährung und Behandlung von dystrophischen Säuglingen erprobt.

Literatur

Adam, A., Jb. Kinderhk. 110, 186 (1925). — Ders., Mschr. Kinderhk. 92, 137 (1948). — Ders., Mschr. Kinderhk. 97, 500 (1950). — Ders., Ärztl. Forschg. 8, 168 (1954). — Ders., Säuglingsenteritis, G. Thieme Verlag, Stuttgart (1956). — Addis, T., Poo, L. J., und Lew, W., J. biol. Chem. 115, 111 (1936). — Albanese, A. A., The amino-acids and protein requirements of man, Adv. Prot. Chem., Vol. III, 227 (1947). — Ders., Protein and amino-acids requirements of mammals, p. 134, Academic Press, New York (1950). — Albanese, A. A., Irby, V., Frankston, J. W., und Lein, M., Am. J. Physiol. 150, 389 (1947). — Albanese, A. A., Davis, V. L., Lein, M., und Smetak, F. M., J. biol. Chem. 176, 1189 (1948).

Baker, M. L., Feedstuffs 22, 38 (1950). — Bansi, W., Das Hungerödem, F. Enke Verlag, Stuttgart (1949). — Bessau, G., Mschr. Kinderhk. 68, 297 (1937). — Betke, K., und Thureau, R., Mschr. Kinderhk. 97, 309 (1949). — Blaurock, G., Mschr. Kinderhk. 68, 304 (1937). — Block, R. J., und Bolling, D., The amino-acids composition of foods and proteins, C. H. C. Thomas, Publ. 2nd ed. Springfield (1951). — Brush, M. K., Bontwell, R. K., Barton, A. D., und Heidelberger, C., Science 113, 4 (1948).

Cannon, P. R., Am. J. Clin. Path. 19, 99 (1949). — Chibnall, A. C., J. Internat. Leather Trades Chem. 30, 1 (1946). — Choremis, K. B. Z., Z. Kinderhk. 71, 202 (1952).

Deuel, H. J., Sandiford, A. J., Sandiford, K., und Brothley, W. M., J. biol. Chem. 76, 391 (1926). — Droese, W., Mschr. Kinderhk. 100, 233 (1952).

Edelstein, F., und Langstein, L., Z. Kinderhk. 20, 111 (1919). — Elman, R., Sachar, L. A., und Wolff, H., Arch. Surgery 44, 1064 (1942).

Fanconi, G. J., und Bickel, H., Helv. Paed. Acta 4, 359 (1949). — Fischer, A., Biochem. J. 43, 391 (1948). — Freudenberg, E., Ann. Paediatr. 182, 85 (1954). — Friedman, L., und Kline, O. L., J. Nutrition 40, 295 (1950).

Gött, H., Z. Kinderhk. 66, 434 (1949). — Gordon, H. H., Levine, S. Z. und McNamarra, H., Am. J. Dis. Childh. 73, 442 (1947). — Gyllenberg, H., Rosander, M., und Roine, P., J. Gen. Microbiol. 9, 190 (1955). — György, P., Kuhn, R., Rose, C. S., und Zilliken, F., Arch. Biochem. 48, 202 (1954). — György, P., Norris, R. F., und Rose, C. S., Arch. Biochem. 48, 193 (1954).

Harte, R. H., und Travers, J. J., Science 105, 15 (1954). — Hassinen, J. B., Durbin, G. T., Tomarelli, R. M., und Bernhart, F. W., J. Bacteriol. 62, 771 (1951). — Hess, W. C., und Sullivan, M. X., J. biol. Chem. 151, 735 (1943). — Hobermann, H. D., Yale J. biol. Chem. 22, 341 (1950).

Ilgner, G., Mschr. Kinderhk. 101, 82 (1953). — Ilgner, G., und Thureau, R., Ärztl. Wschr. 5, 497 (1950). — Ilgner, G., und Würkert, R., Frankf. Z. Path. 63, 375 (1952).

Kirby, H. B., und Cain, L., The University of Texas Publications, Nr. 5109, May 1, 1951, p. 71. — Kiss, P., Schweiz. Med. Wschr. 1952, 387. — Koch, A., Münch. Med. Wschr. 93, Nr. 13 (1951). — Kuhn, R., und György, P., Tag. d. Nobelpreisträger, Lindau (1952). — Kuiken, K. A., und Lyman, G. L., J. Nutrition 36, 359 (1948).

Lang, K., und Ranke, O. F., Stoffwechsel und Ernährung, Verlag Springer, Berlin (1950). — Lee, N. D., und Williams, R. H., J. biol. Chem. 200, 451 (1953). — Leverton, R. H., und Clarke, G., J. Am. Med. Ass. 134, 1215 (1947). — Linneweh, F., Klin. Wschr. 17, 199 (1938). — Luck, J. M., J. biol. Chem. 115, 491 (1936).

Macy, J. G., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 55, 182 (1944). — Masslow, B., Z. Kinderhk. 43, 604 (1927). — Mitchell, H. H., Differences in aminoacids and protein requirements of mammals, p. 1, Academic Press, New York (1950). — Mitchell, H. H., and Block, R. J., J. biol. Chem. 163, 599 (1946). — Moore, S., und Stein, W. H., J. biol. Chem. 176, 337 (1948). — Müller, E., Mschr. Kinderhk. 98, 185 (1950). — Murlin, J. R., Edwards, L. E., Hawley, E. E., und Clare, L. C., J. Nutrition 31, 533 (1946).

Neuberger, A., Annual Rvs. Biochem. 18, 245 (1949).

Olsen, E., Studies of the intestinal flora of infants, Ejnar Munksgaard, Kopenhagen (1949). — Osborne, T. B., Mendel, L. B., und Ferry, E. L., J. biol. Chem. 32, 369 (1919).

Petuely, F., und Kristen, G., Ann. Paediatr. 172, 183 (1949). — Pope und Stevens, Biochem. J. 33, 1070 (1939).

Reinlein, E., und Geering, H., Arch. Kinderhk. 138, 73 (1950). — Rominer, E., Hdb. Pfaundler-Schlossmann, Bd. III, 4. Aufl., S. 100—287 (1931). — Ders., Lehrb. Kinderhk., Springer-Verlag, 4. und 5. Aufl. (1950), S. 439 ff. — Ders., Instituto Bibliografica Italiano, Estratto dal Vol. III. Fasc. I, pp. 1—14 (1952). — Rose, W. C., Physiol. Rvs. 18, 109 (1938). — Ders., Fed. Proc. 8, 546 (1949). — Ders., J. biol. Chem. 217, 987 (1955). — Rose, W. C., Smith, L. C., Womack, M., und Shane, M., J. biol. Chem. 181, 307 (1949). — Rose, W. C., und Smith, L. C., J. biol. Chem. 187, 687 (1950). — Ross, C. A. C., Lancet 258, 716, 15. April 1950.

Sauberlich, H. E., Pearce, E. L., und Baumann, C. A., J. biol. Chem. 175, 29 (1948). — Sauberlich, H. E., und Baumann, C. A., Fed. Proc. 7, 183 (1948). — Schall-Heissler, Nahrungsmitteltabellen, 15. Aufl., J. A. B. Barth, Leipzig. — Schönenberg, H., Klin. Wschr. 34, 442 (1956). — Schönheimer, R. J., und Rittenberg, H., The dynamic state of body constituents, Harvard Univ. Press, Cambridge (1942). — Schreier, K., in Adam, A., Säuglingsenteritis, G. Thieme, Stuttgart (1956). — Schreier, K., und Plückthun, H., Z. Kinderhk. 68, 480 (1950). — Scott, M. L., und Norris, M. L. C., J. Nutrition 37, 337 (1949). — Sheffner, A. L., Kirsner, J. B., und Palmer, W. L., J. biol. Chem. 178, 953 (1948). — Shemin, D. J., und Foster, G. L., Ann. New York Acad. Sci. 47, 119 (1946). — Smith, M., J. biol. Chem. 68, 15 (1926). — Smuts, D. B., J. Nutrition 9, 403 (1935). — Souchon, F., und Grunau, G., Arch. Kinderhk. 144, 143 (1952). — Stammer, H. J., La symbiose des insects avec des microorganismes, Union intern. des sciences biol. Ser. B. Nr. 10 (1952). — Steele, B. F., Reynolds, M. S. und Baumann, C. A., Nutrition Rvs. 7, 44 (1949). — Steffee, C. H., Wissler, R. W., Humphreys, E. M., Benditt, F. B., Woolridge, R. W., und Cannon, R. R., J. Nutrition 40, 483 (1950).

Thomas, K., Arch. Anat. Physiol. 1909, 219. — Thürau, R., Vortrag 50. Tg. Dtsch. Ges. Kinderhk., Lübeck (1950). — Ders., Klin. Wschr. 30, 978 (1952). — Ders., Mschr. Kinderhk. 99, 241 (1951).

Uldall, C., Acta paediatr. Stockholm 29, 339 (1942). — Ullrich, O., Mschr. Kinderhk. 96, 43 (1948).

Whipple, G. H., und Madden, S. C., Medicine 23, 215 (1944). — Whipple,

G. H., und Robscheit-Robbins, F. S., J. exp. Med. 85, 277 (1951). — Williams, R. J., und Kirby, H. B., Science 107, 481 (1948). — Williamson, M. B., J. biol. Chem. 156, 47 (1944). — Wolley, D. W., J. biol. Chem. 162, 381 (1946). — Wissler, R. W., Frazer, L. E. und Slayton, R. E., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 72, 589 (1949). — Wood, W. A., J. biol. Chem. 170, 313 (1947). — Wyzan, H. S., Kadego, C. F., und Shepherd, J. R., J. Nutrition 41, 347 (1950).

BEIHEFTE ZUM ARCHIV FÜR KINDERHEILKUNDE

Fortsetzung von Umschlag Seite 2

16. Heft: **Die Hypermotilität im Kindesalter**
Von Dr. Emil v. Lederer und Dr. Julius König
93 Seiten. 2 Abb. 1938. Geh. DM 5.60
17. Heft: **Schlafstörungen im Kindesalter**
Von Dr. Thea Steinhardt. 30 Seiten. 1938. Geh. DM 2.—
18. Heft: **Die Bewertung des Röntgenbefundes bei der kindlichen Tuberkulose**
Von Dr. Ottokar v. Chiari. Vergriffen
19. Heft: **Das Stillproblem**
Von Med.-Rat Dr. Hans Helbich. 41 Seiten. 5 Abb. 1939. Geh. DM 2.80
20. Heft: **Konstitutionstherapie und Entwicklungsstörungen**
Ein Beitrag zur Erkennung und Bekämpfung konstitutioneller Frühschäden
Von Prof. Dr. W. Jaensch und Dr. Kurt Pulvermüller
68 Seiten. 6 Tafeln. 1939. Geh. DM 5.40
21. Heft: **Orthopädie und Kinderheilkunde**
in ausgewählten Kapiteln
Von Prof. Dr. Max Lange. 2. umgearbeitete und erweiterte Auflage.
103 Seiten. 57 Abbildungen. 1943. Geh. DM 7.—
22. Heft: **Zur Pathogenese des intestinalen Infantilismus und verwandter Zustände**
Ein Beitrag zum Kapitel „Symbiosekrankheiten“
Von Doz. Dr. habil. Kurt Hassmann. 46 Seiten. 5 Abb. und 11 Tabellen.
1940. Geh. DM 3.60
23. Heft: **Diagnostik und Klinik der Lungentuberkulose des Kindesalters**
Von Dr. Georg Simon. Vergriffen
24. Heft: **Nervöse Kinder mit Krampfkstitution**
Ein Beitrag für die praktische Konstitutionstherapie und ärztliche Pädagogik gewisser Formen jugendlicher „Neuropathie“
Von Dr. Joachim Friedrich. Unter Mitarbeit von Prof. Dr. med. W. Jaensch
66 Seiten. 20 Abb. auf 5 Tafeln. 1942. Geh. DM 4.40
25. Heft: **Hepatitis Epidemica (sog. Icterus catarrhalis) im Kindesalter**
Von Dr. Max B. Jungel. 94 Seiten. 1942. Geh. DM 4.—
26. Heft: **Die innersekretorischen Krankheiten des Kindes**
Von Prof. Dr. Erwin Thomas. 136 Seiten. 2 Abb. 1951. Geh. DM 12.40, für Abonnenten DM 10.—
27. Heft: **Praxis der antibiotischen Behandlung im Kindesalter**
Von Prof. Dr. J. Jochims. 85 Seiten. 3 Tab. 1951. Geh. DM 8.—, für Abonnenten DM 6.40

Fortsetzung Umschlag Seite 4

FERDINAND ENKE VERLAG STUTTGART

BEIHEFTE ZUM ARCHIV FÜR KINDERHEILKUNDE

Fortsetzung von Umschlag Seite 3

28. Heft: Die Bedeutung pathogener Colistämme (Dyspepsiecoli) für die akuten Durchfallserkrankungen des Säuglings

Von Doz. Dr. med. habil. Hans-Wolfgang Ocklitz. Mit einem Beitrag über die Bakteriologische Untersuchungstechnik von Dr. med. Erich F. Schmidt 113 Seiten. 12 Abbildungen und 8 Tabellen. 1954. Geh. DM 14.80, für Abonnenten DM 12.—

29. Heft: Klinische Diagnostik für den Kinderarzt

Heute gebräuchliche Funktionsprüfungen und Labormethoden
Von Dr. med. Peter Heinz Koecher. Mit einem Beitrag von Dr. med. H. W. Kirchhoff
VIII, 167 S., 11 Abb. u. 26 Tab. 1955. Geh. DM 19.40, geb. DM 22.20, für Abonnenten DM 18.—

30. Heft: Biologische und soziale Faktoren bei der Genese der Frühgeburt und ihre Bedeutung für die pädiatrische Betreuung der Frühgeborenen

Von Dr. Jörn Gleiss. IV, 88 Seiten. 20 Abbildungen und 9 Tabellen. 1955. Geh. DM 12.80, für Abonnenten DM 11.60.

31. Heft: Die Papierchromatographie in der Kinderheilkunde

Von Doz. Dr. Horst Bickel, Ph. D., und Dr. Fritz Souchon
VIII, 151 Seiten. 46 Abbildungen und 28 Tabellen. 1955. Geh. DM 27.—, für Abonnenten DM 23.60.

32. Heft: Therapie mit ACTH, Cortison und Cortison-Derivaten bei Kinderkrankheiten.

Von Dr. Fritz Souchon. VIII, 109 Seiten. 20 Abbildungen und 3 Tabellen. 1956. Geh. DM 21.—, für Abonnenten DM 18.20.

33. Heft: Über den Aminosäurehaushalt bei Säuglings-Dystrophie

Von Doz. Dr. Rudolf Thureau. XI, 132 Seiten. Mit 43 Tabellen. 1956. Geh. DM 16.20, für Abonnenten DM 14.—

Praktische Diätküche

Die Ernährung des Kranken

Von Prof. Dr. F. Klewitz und Prof. Dr. R. Wigand.

Vierte, umgearbeitete Auflage

1953. XI, 106 Seiten. Kart. DM 7.50

Pflanzliche Rohkostdiät

mit besonderer Berücksichtigung ihrer Anwendung im Kindesalter.

Von Dr. Ulrich Grüninger und Hanna Gessler

1939. III, 90 Seiten. Kart. DM 3.60

F E R D I N A N D E N K E V E R L A G S T U T T G A R T